

門脈血栓にて発症した先天性アンチトロンビン欠損症解析

名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻病因・病態検査学講座
小嶋哲人

共同研究者

名古屋大学医学部保健学科
奥村 薫、高木 明、村手 隆

名古屋大学大学院医学研究科
岩崎年宏、勝見 章、松下 正

名古屋大学医学部附属病院輸血部
山本晃士、高松純樹

研究要旨

門脈血栓症の発症要因にアンチトロンビン(AT)欠損症など血栓性素因の関与が指摘されている。今回我々は、門脈血栓症を発症して凝血学的検査の結果 AT欠損症が疑われた症例を経験し、AT遺伝子解析を含めてその病因・病態の解明を試みた。解析の結果、発端者のAT遺伝子蛋白翻訳領域に病因と思われるミスセンス変異 G13268C (Ala384Pro) をヘテロ接合体に同定した。これは、既にAT Charlevilleとして報告されたものと同一変異で、母親にも同変異をヘテロ接合体に認めた。Ala384Pro変異 AT分子の発現実験解析においては、ヘパリン親和性は正常であるもののプロテアーゼ阻害活性は著しく低下しており、タイプ2RS AT異常症と推測された。しかし、同一変異をもつ母親には門脈血栓症は発症しておらず、発端者での門脈血栓症発症要因については不明であった。

はじめに

門脈血栓症の発症要因に、非常にまれではあるがAT欠損症など血栓性素因の関与が指摘されているが¹⁾、日本人に比較的多く認められる血栓性素因には、AT欠損症のほかにプロテインC欠損症、プロテインS欠損症がある^{2,3)}。

今回我々は、門脈血栓症を発症し凝血学的検査の結果AT欠損症を疑われ名古屋大学医学部附属病院に紹介された症例について、その病態を明らかにすべくAT遺伝子解析・発現実験を通してその分子病態解明を試みた。

対象と方法

症例は44歳男性。

主訴は腹痛(腹部全体)。

既往歴に特記すべき事項はなく、H17/6/6の間ドックでの腹部エコーでは肝内門脈は正常。

家族歴:母と二人暮らし。母は6人兄弟。男兄弟2人のうち1人、母も含めて姉妹4人のうち3人が血栓症(男兄弟の息子は肺塞栓)。

臨床経過: H17/7/21より腹部全体の疼痛が出現、疼痛が増強したため7/25某病院受診。WBC8300, neutro81%, CRP10.97、造影CT・腹部エコーで上

腸間膜静脈から門脈右枝にかけての門脈栓と周囲の側副血行路を認めたため精査加療目的に入院。入院後 heparin 10,000U/日、抗生剤投与にて治療開始し、翌日より heparin 15,000U/日へ増量、APTT の延長は認めず。7/29 AT 活性 49% と低値と判明、アンスロビン P 2Vx5 日間投与 (8/3 の AT78%)。8/11 よりワルファリン (WF) による抗凝固療法を併用、1mg/day から開始/漸増、4mg/day で TT 20-30% となったためヘパリン投与終了。退院後、名古屋大学病院に遺伝子検査目的に紹介される。なお、母親も AT 活性 62% ↓であった。

インフォームドコンセントを得た後、患者末梢血ゲノム DNA を抽出した。AT 遺伝子の各エクソンをそのイントロンとの境界領域を含めて特異的なプライマーを用いて PCR を行った。PCR 増幅後、Direct Sequence 法にて各エクソンおよびエクソン-イントロン境界領域の塩基配列を解析した。同定した変異が AT 欠損症を引き起こす分子病態を解析するため、ヒト肝臓由来 cDNA ライブラリーから野生型ヒト・AT cDNA をクローニングし、リコンビナント PCR を用いて検出した遺伝子変異を導入し、哺乳動物細胞用発現ベクター pcDNA3.1 (+) に組み込んだ。HEK293 細胞に、変異 AT あるいは野生型 AT の発現ベクターをカルシウム沈殿法にてトランスフェクトし、ネオマイシンにて選択して安定発現株を作製した。この安定発現株の培養上清および細胞溶解液を用いて Western Blotting 解析を行った。また、各分泌リコンビナント AT に

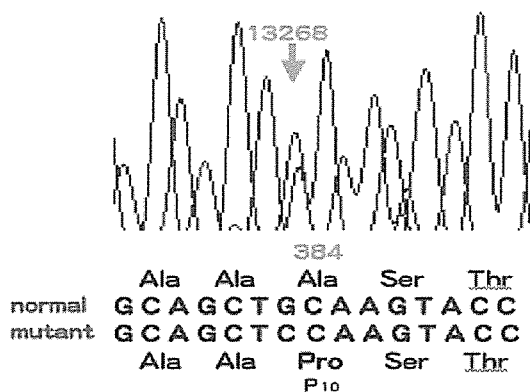


図1 アンチトロンビン遺伝子塩基配列解析
患者アンチトロンビン遺伝子ミスセンス変異 G13268C (Ala384Pro) をヘテロ接合体に同定した。

ついて、ヘパリンセファロースカラムを用いたヘパリン親和性の解析とヘパリン存在下/非存在下でのトロンビンインヒビター活性を測定した。

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施行した。

結 果

発端者の AT 遺伝子配列解析を行った結果、エクソン 6 の AT 蛋白翻訳領域に病因と思われるミスセンス変異 G13268C (Ala384Pro) をヘテロ接合体に同定した。これは、既に AT Charleville として報告された変異と同一変異であり⁴⁾、母親にも同変異をヘテロ接合体に認めた (図 1)。

発現実験解析においては、384Pro 変異 AT は野生型 AT と同等に分泌されることが判明した。分泌され 384Pro 変異 AT はヘパリン親和性正常であったものの、プロテアーゼ阻害活性は著しく低値 (Progressive AT 活性、Heparin Cofactor AT 活性とも正常の約 9%) であった (対象のタイプ 2HBS AT である 116Pro 変異 AT は Progressive AT 活性 98%、Heparin Cofactor AT 活性 24% (図 2)。

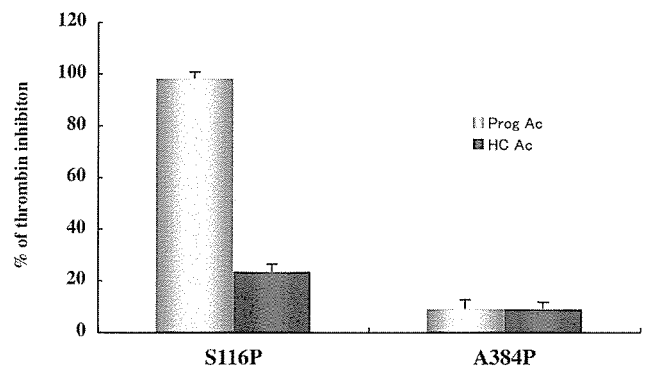


図2 アンチトロンビン活性解析
野生型 (Wild) を 100% とすると、変異 (Mutant: Ala384Pro-AT) では 20.1% と著明な低下が認められた。

門脈血栓症の発症要因の一つにアンチトロンビン(AT)欠損症など血栓性素因の関与が指摘されているが、今回の症例ではAT遺伝子エクソン6に原因と思われるミスセンス変異G13268C(Ala384Pro)をヘテロ接合体に同定した。また、Ala384Pro変異ATは発現実験解析において、ヘパリン親和性は正常かつプロテアーゼ阻害活性が著しく低下する所見を示し、タイプ2RS AT異常症と推測された⁵⁾。384AlaはReactive Center Loop(RCL)の基始部に位置し、Ala384Pro変異により立体構造変化を起こしプロテアーゼインヒビタ活性そのものが障害されるタイプ2RS AT異常症を呈したものと考えられた。しかし、同一変異をもつ母親は門脈血栓症を発症しておらず、発端者での門脈血栓症の直接的発症要因については不明であった。

結 語

門脈血栓症を発症したAT欠損症の遺伝子解析によりのAT遺伝子にミスセンス変異を同定した。リコンビナントAT分子の機能解析の結果、タイプ2RS AT異常症が病因と考えられたが、門脈血栓症を起こした要因については不明であった。

- 1) M. Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, Battaglioli T, Reati R, Fabris F, Dell' Era A, Pappalardo E, Mannucci PM: Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology*. 41: 603-608,2005.
- 2) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Matsuo H, Miyata T: Protein C and antithrombin deficiency are important risk factors for deep vein thrombosis in Japanese. *J Thromb Haemost* 2: 528-530,2004.
- 3) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T: Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: The Suita Study. *J Thromb Haemost* 2: 1012-1013,2004.
- 4) Molho-Sabatier P, Aiach M, Gaillard I, Fiessinger J N, Fischer A M, Chadeuf G, Clauser E: Molecular characterization of antithrombin III (ATIII) variants using polymerase chain reaction. Identification of the ATIII Charleville as an Ala384Pro mutation. *J Clin Invest* 84 (4) : 1236-1242,1989.
- 5) Lane DA, Olds RJ, Conard J, Boisclair M, Bock SC, Hultin M, Abildgaard U, Ireland H, Thompson E, Sas G, Horellou MH, Tamponi G, Thein S-L. Pleiotropic effects of antithrombin strand 1C substitution mutations. *J Clin Invest* 90: 2422-2433,1992.

門脈圧亢進症における D-ダイマー値の検討

— 門脈血栓との関連について —

千葉県立衛生短期大学第一看護学科

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

福沢 健、吉住博明、小林 哲、奥川英博、丸山紀史、横須賀 収

研究要旨

安定化フィブリンの分解産物として血栓特異性の高い分子マーカーである D-ダイマーを門脈圧亢進症において測定し門脈血栓の診断における臨床的意義を明らかにした。対象は肝硬変(LC) 32例、特発性門脈圧亢進症(IPH)14例、肝外門脈閉塞症(EHO) 5例である。D-ダイマーの測定はマウスモノクローナル抗体感作ラテックスの凝集反応を光学測定することにより行った。疾患別には EHO例で LC例、IPH例 と異なり D-ダイマーが陰性であった。門脈血栓例では血栓の程度に比例して D-ダイマーの上昇がみられた。しかし石灰化した血栓例では D-ダイマーの上昇が乏しかった。薬物治療時の変化ではワルファリン治療により血栓の減少に伴って D-ダイマーの減少や陰性化がみられた。腹水例では D-ダイマーの高度な上昇がみられ、腹水の消失に伴って陰性化した。D-ダイマーの計測は門脈血栓の簡便な診断法として、また血栓の性状診断や治療効果判定への臨床応用が可能と考えられた。

はじめに

門脈血行異常症の病因や病態には血栓の形成が深く関与する。特に特発性門脈圧亢進症では門脈血栓が高頻度に形成され病態の増悪に関わることが報告されている^{1, 2, 3)}。そのため血栓の診断と対策は門脈血行異常症の予後の改善に極めて重要といえる。血栓症の診断法としては画像診断が優れ、最近の門脈血栓症の診断例の増加に貢献している⁴⁾。さらに血栓症では血液中の凝固線溶物質が変動することから血栓関連の分子マーカーを用いた診断が行われるようになってきている。しかし門脈血栓の診断における血栓関連分子マーカーの臨床的意義は十分に明らかにされていない。そこで本研究では血栓関連分子マーカーのなかで血栓特異性が高い D-ダイマーの計測を門脈圧亢

進症例において行い、門脈血栓の診断における臨床的意義を検討した。

対 象

対象は肝硬変症(LC) 32例、特発性門脈圧亢進症(IPH) 14例、肝外門脈閉塞症(EHO) 5例であった。LCの成因はアルコール5例、B型1例、C型17例、非BC型9例、肝重症度(Child分類)はA9例、B11例、C12例であった。IPHの肝重症度はA9例、B4例、C2例であった。静脈瘤の合併はLCでは31例(治療後19例)、IPHでは13例(全例治療後)、EHOでは5例(治療後3例)にみられた。門脈血栓はLCでは6例(18.8%)に、IPHでは9例(64.3%)に合併していた。

方 法

D-ダイマーの測定にはエルピアエース D-D-ダイマーII (三菱化学ヤトロン、東京) を用い、ヒト D-D-ダイマーに対するマウスモノクローナル抗体感作ラテックスの凝集反応の光学測定により空腹時の血清あるいは血漿中の D-ダイマーを定量した。正常値は $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以下とした。門脈血栓の診断には超音波を用いた。血栓の程度としては、軽度：限局した壁在性血栓、中等度：比較的範囲の広い壁在血栓、高度：閉塞あるいは閉塞にちかい血栓に分類した。

結 果

1. 門脈圧亢進症における血中 D-ダイマー値(図 1)

LC 例では $0 \mu\text{g/ml}$ から $16.9 \mu\text{g/ml}$ まで、IPH 例では $0 \mu\text{g/ml}$ から $6.1 \mu\text{g/ml}$ まで比較的幅広く分布していた。 $10 \mu\text{g/ml}$ 以上の上昇を示したのは全例 LC 例であった。D-ダイマーの上昇は LC 例では 19 例 (59.4%)、IPH では 11 例 (78.6%) でみられ IPH 例で高頻度であった。EHO では全例で正常値を示した。

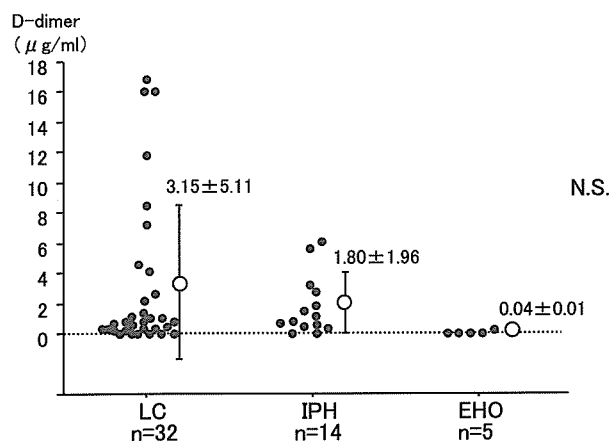


図 1 門脈圧亢進症における D-ダイマー

2. 門脈血栓ならびに腹水と D-ダイマー値 (表 1)

腹水例では全例で D-ダイマーの上昇がみられた。また $8 \mu\text{g/ml}$ 以上の上昇例はすべて腹水例であった。経過をみた 2 例では腹水の消失に伴って D-ダイマーは陰性化した。腹水を伴わない門脈血栓例では LC 例

の全例に、IPH 例の 75% に上昇がみられた。また腹水を伴わない門脈血栓例での D-ダイマー値は全例で $8 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。門脈血栓ならびに腹水を伴わない例においても LC 例で 7 例 (35%)、IPH 例で 4 例 (80%) で上昇がみられ、特に IPH 例で高頻度であった。門脈血栓ならびに腹水を伴わない例での上昇は 11 例中 10 例 (90.9%) で $1.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。

病態からみた D-DIMER 上昇例の頻度

血栓	腹水	LC	IPH
-	-	7/20 (35%)	4/5 (80%)
+	-	4/4 (100%)	6/8 (75%)
-	+	6/6 (100%)	0
+	+	2/2 (100%)	1/1 (100%)

D-DIMER > 0.5 μg/ml

3. 門脈血栓の程度と D-ダイマー値 (図 2)

門脈血栓が広範囲なほど D-ダイマー値の上昇がみられた。門脈血栓例での D-ダイマー陰性例は IPH 例で 2 例みられた。また血栓が高度であったが D-ダイマーの上昇が軽度な例が 2 例みられた。D-ダイマー陰性あるいは上昇が乏しかった例は、超音波画像上長期にわたって血栓の形態に変化がみられなかった例あるいは血栓中に石灰化がみられた例であった。

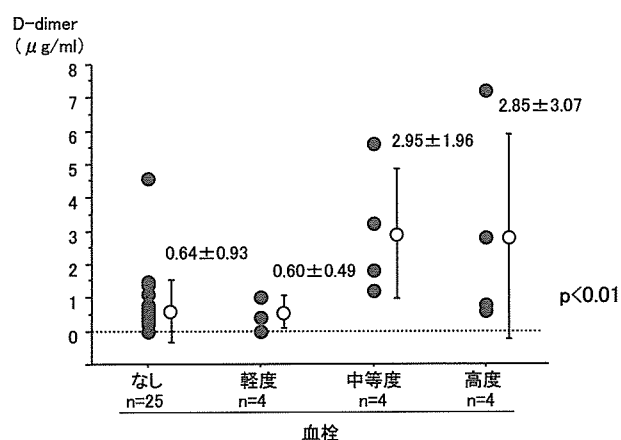


図 2 門脈血栓の程度と D-ダイマー

4. 門脈血栓の薬物治療による D-ダイマー値の変化 (図 3)

ワルファリンによる抗凝固療法を行った 3 例では全例で D-ダイマーが陰性化した。アスピリンによる抗血小板療法を行った 3 例では 1 例で D-ダイマーの低下がみられた。

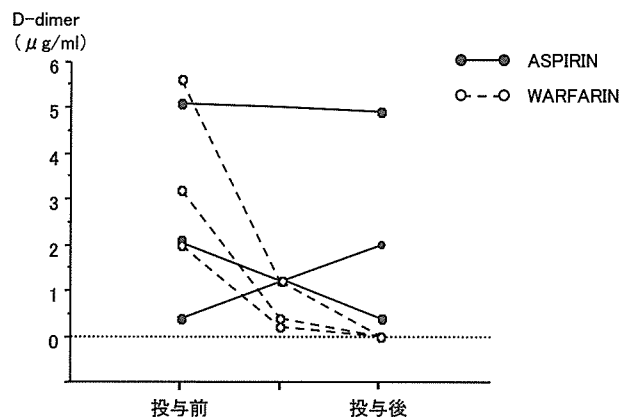


図3 血栓の薬物治療による D-ダイマーの変化

考 察

特発性門脈亢進症 (IPH) では門脈血栓が高率に合併する^{1, 2)}。また血栓の持続は門脈圧亢進症の増悪をきたし長期予後の悪化に関連することから^{2, 3)}、その対策は予後の改善に重要である。特発性門脈圧亢進症では肝硬変 (LC) にくらべて血栓症が多くみられることから過凝固状態などの血栓形成素因の存在についても検討が必要と考えられる。門脈血栓の診断の進歩には画像診断の貢献が大きい⁴⁾。また最近の診断頻度の増加には画像診断の普及が深く関与しているものと考えられる。画像診断の進歩に加えて最近では血液凝固や血栓関連の分子マーカーについても血栓症の診断に臨床応用されている。分子マーカーによる診断は簡便性に優れていることから門脈血栓の診断への応用が期待される。血栓関連の分子マーカーについては多くの物質に関する検討が行われており、トロンビンの活性化やフィブリンの生成、線溶の亢進に関連する物質が血液中で増加している状態をとらえることにより血栓の存在を診断することが可能となる。これら血栓関連物質のなかで D-ダイマーは血栓の構成要

素となる安定化フィブリンが線溶により分解されたときに生じる物質であることから血栓に対する特異性が高く、深部静脈血栓や肺血栓塞栓症など血栓性疾患の診療に臨床応用されている⁵⁾。そこで門脈血栓症における D-ダイマーの診断的意義についての検討を行った^{6, 7)}。まず門脈圧亢進症での D-ダイマー値を検査すると LC と IPH はいずれも正常範囲から高い値まで比較的幅広く分布していたが、EHO については上昇を示した例はみられなかった。EHO は血栓性の門脈閉塞から生じるものと考えられているが、安定期の EHO では IPH とは異なる病態を呈していることが考えられた。門脈血栓と D-ダイマーとの関連では血栓例での増加がみられたこと、また血栓の程度と比例して増加していたことから門脈血栓症の診断にも臨床応用が可能と考えられた。また D-ダイマー値と血栓の超音波像との関連を検討すると、長期間にわたって血栓の形態が変化しない例や血栓内に石灰化を伴った例では D-ダイマーの上昇が見られない例や血栓の範囲に比べて上昇が乏しい例がみられた。このような血栓は器質化していることが推定されることから、血栓の画像と D-ダイマー値を比較することにより器質化血栓の診断を行えることが示唆された。画像診断では血栓の質的な状態を判定することは困難なことが多いことから、このような分子マーカーによる血栓の性状診断が血栓の治療適応や治療薬の選択などの判定にも応用されることが期待される。今回の検討では非血栓例での D-ダイマー上昇がみとめられた。特に腹水貯留例では全例で上昇がみられたことに加えて腹水例では血栓例にくらべて高い値を示したことが特徴であった。腹水貯留例では腹水の消失に伴って D-ダイマーの陰性化がみられたことから血栓診断上は疑陽性所見を呈したのと考えられた⁸⁾。また LC 例や IPH 例では腹水や門脈血栓がみられないにもかかわらず D-ダイマーが上昇を示した例がみられ、特に IPH でその頻度が高率であった。これらの例では D-ダイマーの上昇は軽微であったことが腹水例と異なった所見であった。腹水や血栓がみられない例での軽度な D-ダイマー上昇の機序や意義は不明である。潜在的な血栓例ならびに血栓の高危険度群の観点からの検討が今後必要と考えられた。次いで血栓の薬物治療時における D-ダイマーの変化

を検討したところワルファリン治療例では血栓の減少に伴ってD-ダイマーの減少や陰性化がみられた。このことからD-ダイマーは薬物治療の効果判定や治療後経過の観察にも応用できるものと考えられた。D-ダイマーの臨床応用に関する問題点としては測定に使用するモノクローナル抗体によって計測値が異なることから異なる測定法間の計測値が比較ができないことがある。そのため測定法に関する標準化が今後求められる⁹⁾。

結 語

血液中の血栓関連分子マーカーは門脈血栓の簡便な診断法としての応用に加えて血栓の質的な診断や治療効果判定など幅広い臨床応用が可能と考えられた。また潜在性の血栓例や血栓高危険度群の設定など門脈血栓症の新たな病態解明にも寄与することが期待される。

文 献

- 1) Hillaire S, et al. Idiopathic non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension in the West: a re-evaluation in 28 patients. *Gut* 2002; 51:275-280.
- 2) Matsutani S, et al. Study of portal vein thrombosis in patients with idiopathic portal hypertension in Japan. *Liver International* 2005; 25: 978-983.
- 3) 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.
- 4) 松谷正一：肝内門脈に血栓を伴ったIPH症例の検討。厚生労働省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班、平成17年度研究報告書、班長 橋爪 誠、2006、87-93.
- 5) Kearon C, et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144: 812-821.
- 6) Fimognari FL, et al. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal vein thrombosis. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 2005; 146: 238-243.
- 7) Stamou KM, et al. Prospective study of the incidence and risk factors of postsplenectomy thrombosis of the portal mesenteric and splenic veins. *Archives of Surgery* 2006; 141: 633-639.
- 8) Agarwal S, et al. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 3218-3224.
- 9) Kovacs MJ, et al. A comparison of three rapid D-dimer methods for the diagnosis of venous thromboembolism. *British Journal of Haematology* 2001; 115: 140-144.

肝硬変症に伴う食道静脈瘤および門脈圧亢進症性胃症に対する 腹腔鏡下脾摘術の有用性網羅的遺伝子発現の解析

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科
前原喜彦

共同研究者

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科
姉川 剛、小西晃造、川中博文

研究要旨

＜はじめに＞難治性食道静脈瘤や門脈圧亢進症性胃症（PHG）に対しては、有効な治療が少なく治療に難渋することが多い。そこで、今回我々は腹腔鏡下脾摘術が EVx、PHG を改善するか否かについて検討したので報告する。＜方法＞対象は 2003 年 1 月から 2006 年 12 月までに腹腔鏡下脾摘術を受けた肝硬変 70 例である。PHG は、McCormack 分類(none、mild、severe)にて分類し、食道静脈瘤は日本門脈圧亢進症学会規約に従って、F 因子 (none/F0/F1/F2/F3) について分類した。＜結果＞肝硬変の原因は、HBV:8 例、HCV:50 例、アルコール性:5 例、その他:7 例であった。肝機能は Child-Pugh class A:35 例、B:34 例、C:1 例であった。脾摘術前後の食道静脈瘤 F 因子 (none/F0/F1/F2/F3) は、(29/14/16/20/1) から (38/11/15/6/0) ($p=0.001$) へ、また PHG (none/mild/severe) は (26/28/16) から (44/25/1) ($p<0.0001$) へと有意に改善した。＜まとめ＞難治性食道静脈瘤および PHG には腹腔鏡下脾摘術は有効な治療法になり得ると考えられた。

はじめに

肝硬変患者に対する腹腔鏡下脾臓摘出術は、内視鏡治療に抵抗性の食道胃静脈瘤や肝硬変症に伴う汎血球減少症の改善に有効であることが報告されている。また、最近では、脾機能亢進症・汎血球減少症を合併する慢性 C 型肝炎患者に対するインターフェロン治療導入を目的として行われその有効性が示されている。今回我々は、腹腔鏡下脾臓摘出術が門脈圧亢進症に及ぼす影響として、食道静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症を改善するかを検討したので報告する。

対象と方法

対象は 2003 年 1 月から 2006 年 12 月までに腹腔鏡下脾摘術を受けた肝硬変 70 例。術前・術後 (3 ヶ月以内) に以下の項目を検討した。

- 1) 術前・術後の食道静脈瘤及び門脈圧亢進症性胃症 (PHG) の変化
- 2) 食道静脈瘤及び PHG と脾腫との相関
- 3) 術前・術後の肝機能変化

食道静脈瘤は日本門脈圧亢進症学会規約に従って、F 因子 (none/F0/F1/F2/F3) について分類し、PHG は、McCormack 分類 (none、mild、severe) にて分類した。肝機能は、Child-Pugh Score にて分類した。

結 果

平均年齢は、56.7歳であり、男性35例、女性35例であった。肝硬変の原因は、HBV:8例、HCV:50例、アルコール性:5例、その他:7例であった。肝機能はChild-Pugh class A:35例、B:34例、C:1例であった。(Table 1)

- 1) 脾摘術前後の食道静脈瘤 F 因子 (none/F0/F1/F2/F3) は、(29/14/16/20/1) から (38/11/15/6/0) ($p=0.001$) へ、また PHG (none/mild/severe) は (26/28/16) から (44/25/1) ($p<0.0001$) へと有意に改善した。(Figure 1,2)
- 2) 食道静脈瘤と摘出脾重量には相関関係を認めなかったが、PHG 重症度と摘出脾重量には、有意に相関関係を認めた ($p<0.05$)。(Figure 3)
- 3) PHG 陽性症例は、陰性症例よりも有意に肝機能が悪かった。(Table 2) 腹腔鏡下脾摘術後の肝機能は、アルブミン ($p<0.01$)、プロトロンビン活性 ($p<0.001$)、総ビリルビン ($p<0.0001$) が脾摘術前に比し有意に改善を認めた。腹水、脳症に変化は認めなかった。Child-Pugh score は、 6.8 ± 1.4 から 6.2 ± 1.1 へと有意に改善した ($p<0.0001$)。(Table 3)

考 察

食道静脈瘤・PHG に対する治療は、内視鏡治療・ β ブロッカーが中心であり、TIPS やシャント手術の有用性が報告されているが、合併症・手術侵襲の点から一般的ではない。¹⁾ 従来報告にあるように本検討においても、PHG 陽性症例では PHG 陰性症例に比べ、有意に肝機能が悪く、食道胃静脈瘤の合併が高かった。²⁾ また、腹腔鏡下脾臓摘出術は、食道静脈瘤、PHG とともに改善傾向を示した。食道静脈瘤・PHG と摘出脾重量の関係を検討した所、食道静脈瘤と摘出

脾重量に相関関係を認めなかったが、PHG と摘出脾重量との間に相関関係を認めた。肝硬変症においては、門脈圧亢進症・脾循環血液量増加により短胃静脈系・胃粘膜の血流量が増加し、これが PHG を惹起している可能性が報告されている。³⁾ 今回の検討にて得られた PHG と摘出脾重量との相関、脾摘後の PHG の改善は、従来報告を支持すると思われる。腹腔鏡下脾摘術は、肝硬変症における食道静脈瘤、PHG、肝機能改善に対する有効な治療法であることが示唆された。

まとめ

PHG 重症度と摘出脾重量は相関しており、PHG において短胃静脈系の血流の関与が示唆された。腹腔鏡下脾摘術は、食道静脈瘤・PHG および肝機能の改善に有効な治療法であると考えられた。

- 1) Mezawa, S., Homma, H., Ohta, H., Masuko, E., Doi, T., Miyanishi, K., Takada, K., Kukitsu, T., Sato, T., and Niitsu, Y. 2001. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt formation on portal hypertensive gastropathy and gastric circulation. *Am J Gastroenterol* 96:1155-1159.
- 2) Fontana, R.J., Sanyal, A.J., Mehta, S., Doherty, M.C., Neuschwander-Tetri, B.A., Everson, G.T., Kahn, J.A., Malet, P.F., Sheikh, M.Y., Chung, R.T., et al. 2006. Portal hypertensive gastropathy in chronic hepatitis C patients with bridging fibrosis and compensated cirrhosis: results from the HALT-C trial. *Am J Gastroenterol* 101:983-992.
- 3) Thuluvath, P.J., and Yoo, H.Y. 2002. Portal Hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 97:2973-2978.

Table 1: Main characteristics in Cirrhotic Patients at enrolment

variables	
No. of patients	70
Age(yr)	56.7
Male / female	35 / 35
Etiology	
HBV	8
HCV	50
Alcohol	5
others	7
Child-Pugh class	
A	35
B	34
C	1
Indication	
bleeding tendency	10
induction of IFN	45
treatment of HCCs	7
treatment of esophago gastric varices	8

Results are expressed as mean±SD.

Figure 1 :
Endoscopic findings of Esophageal varix before and after splenectomy

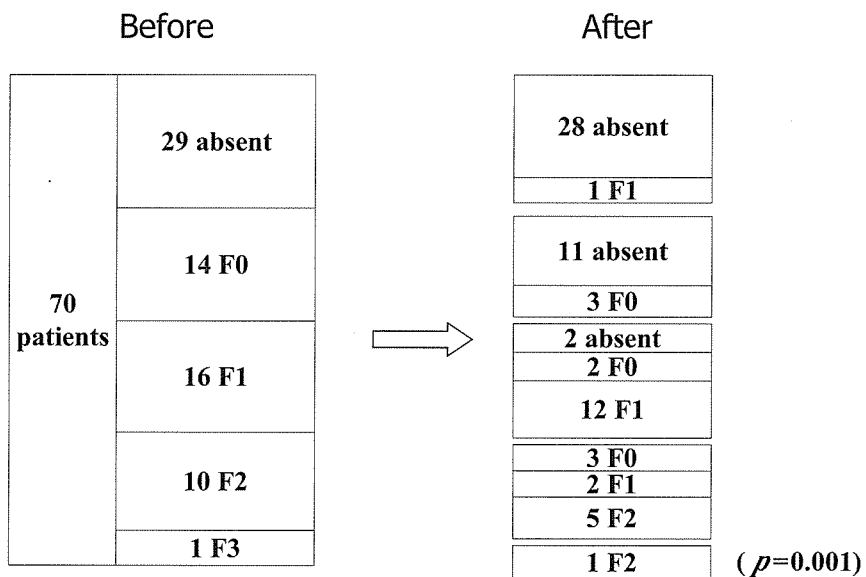


Figure 2: Endoscopic findings of PHG before and after splenectomy

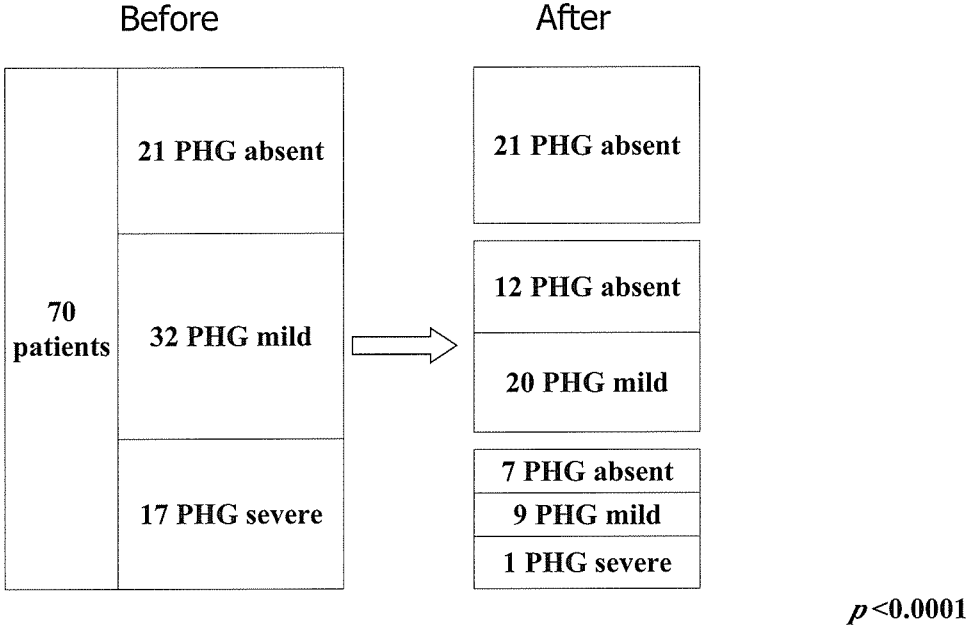


Figure 3: The relationship between Resected spleen volume and PHG

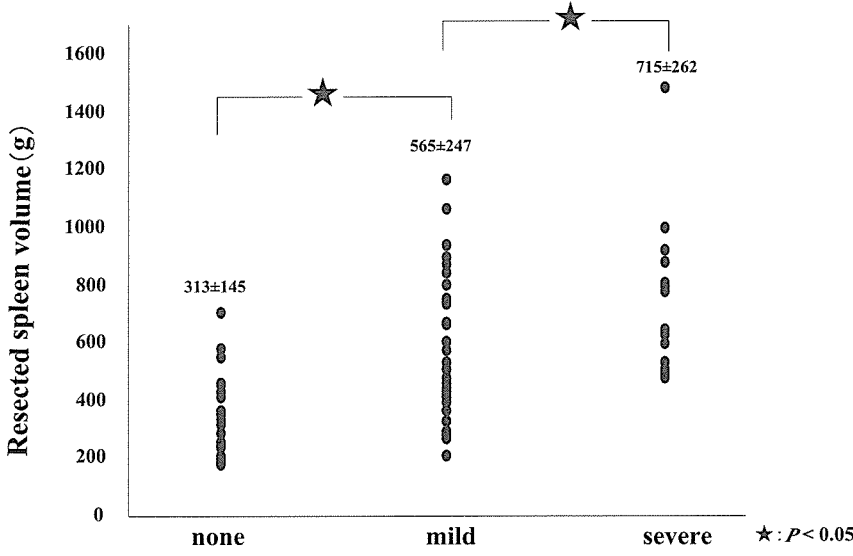


Table 2: Main characteristics in Cirrhotic Patients at enrolment According the Presence or Absence of PHG

Variables	No PHG (n=21)	Mild / Severe PHG (n=49)	<i>P</i> value
Age (yr)	56±12	56±11	n.s.
Sex (M/F)	8 / 13	27 / 22	n.s.
Etiology			n.s.
HCV	18	32	
HBV	2	6	
Alcoholic	0	5	
others	1	6	
WBC (/ μl)	3250±943	2563±1055	<0.05
Hb (g / dl)	12.3±1.2	11.2±1.7	<0.01
Platelets (mm ³ ×10 ³)	57±17	51±33	0.0632
Albumin (g/dl)	3.6±0.3	3.4±0.4	<0.01
Bilirubin (mg/dl)	0.9±0.3	1.4±0.8	<0.01
Prothrombin activity (%)	73±11	61±13	<0.05
Ascites	3 / 21	20 / 49	n.s.
Encephalopathy	0	0	n.s.
Child-Pugh score	6±1.1	7.1±1.4	<0.01
Resected Spleen volume	313±145	606±264	<0.0001
Gastric varices	1 / 21	20 / 49	<0.05
Esophageal varices	7 / 21	34 / 49	<0.01

Results are expressed as mean±SD.

Table 3: Liver function before and after splenectomy

Variables	before	3 months after	<i>P</i> value
Albumin (g/dl)	3.5 ±0.4	3.6 ± 0.4	<0.01
Bilirubin (mg/dl)	1.3 ± 0.7	1.1 ± 0.6	<0.0001
Prothrombin activity (%)	65.2 ± 14.2	71.3 ± 15.6	<0.001
Ascites	23 / 70	21 / 59	n.s.
Encephalopathy	0 / 70	0 / 70	n.s.
Child-Pugh class (A / B / C)	35 / 34 / 1	38 / 21 / 0	<0.001
Child-Pugh score	6.8 ± 1.4	6.2 ± 1.1	<0.0001
WBC (/μL)	2769 ± 1064	5192 ± 1534	<0.0001
Hb (g/dl)	11.5 ± 1.6	11.7 ± 1.6	n.s.
Platelets (mm ³ ×10 ³)	5.3 ± 3.0	18.4 ± 8.3	<0.0001

Results are expressed as mean±SD.

門脈病変に対する造影超音波診断

東京医科大学内科学第四講座
森安史典

共同研究者

東京医科大学内科学第四講座
市村茂輝、目時 亮、平良淳一、杉本勝俊、古市好宏
山田昌彦、宮原健夫、今井康晴、中村郁夫

研究要旨

門脈内占拠性病変には門脈血栓、門脈腫瘍栓などがあり門脈圧の亢進にも関与している。門脈血栓と門脈腫瘍栓との鑑別は困難なものも多く、次世代超音波剤である SonoVueを用い、flash-replenishment法を応用した micro flow imaging (MFI) により観察することで、門脈血栓と門脈腫瘍栓の鑑別することを検討した。門脈内腫瘍、ラジオ波凝固療法 (RFA) 後、脾部分塞栓術 (PSE) 後などの門脈病変を対象とし MFIを用いることで、造影剤 (SonoVue) の流入を観察し、門脈内占拠性病変の鑑別を可能にした。またこの簡便な MFIを用いた造影超音波により通常観察より詳細な血管構造を把握でき、門脈内病変の構造の描出に用いることが可能であった。

はじめに

近年、画像診断が進歩し門脈病変を診断する機会は多くなっている。門脈内に占拠性病変をみとめる代表的疾患としては、門脈血栓・腫瘍栓などがあり門脈圧の亢進にも大きく関与している。門脈に血栓を生じる原因は血流の異常、種々の治療の影響、血液凝固因子異常が代表的であるが、原因が不明なものも多く、また診断や腫瘍栓との鑑別が困難なこともある。今回、門脈血栓・腫瘍栓など門脈病変において、次世代造影剤を用いた造影超音波による診断・鑑別の有用性を検討したので報告する。

対象と方法

【対象】

対象は、門脈に占拠性病変を認めた4例と肝静脈

内に病変を認めた1例である。

<症例1>

78歳、女性。肝S4の肝細胞癌(HCC)に対してラジオ波熱凝固療法(RFA)後でRFA後scarに接する門脈左枝臍部に血栓もしくは腫瘍栓を疑う占拠性病変を認めた。(Fig.2 a, b)

<症例2>

65歳、男性。HCC治療中に門脈(P2)にechogenicな血栓もしくは腫瘍栓を疑う病変を認めた。(Fig.3 a)

<症例3>

70歳、男性。HCCの治療歴がある。脾部分塞栓術(PSE)後に門脈右枝に血栓もしくは腫瘍栓を疑う病変を認めた。(Fig.4 a)

<症例4>

65歳、女性。HCCの治療歴がある。PSE後、門脈右枝に血栓もしくは腫瘍栓を疑う病変を認めた。

(Fig.5 a)

<症例5>

HCC 加療中に肝静脈内病変を認めた症例。(Fig.6 a) 超音波検査上、カラードップラーでは、同部に血流を認めなかった。(Fig.6 b)

方 法

使用した超音波診断装置は、東芝 Aplio で、超音波造影剤は SonoVue を用いた。SonoVue 1 ~ 2ml を bolus 静注し、arterial phase (<50s)、early portal phase (50 ~ 90s)、late portal phase (90 ~ 180s) の各時相において門脈病変を観察した。また、Flash-replenishment 法を用い、超音波造影剤が再流入する様子を観察し、さらに micro flow imaging (MFI) という新しい造影手法を用い診断に応用した (Fig.1)。

結 果

<症例1>

SonoVue 静注後の dynamic study では、対照病変部に造影剤の流入を認めなかった。(Fig.2 c) また、MFI でも対象病変内部に造影剤の流入を認めず、腫瘍栓ではなく RFA 後の門脈血栓と診断された。さらに血栓のおおよその表面形態や血栓の門脈付着部まで観察することが可能であった。(Fig.2 d)

<症例2>

SonoVue の dynamic study を行うと、対象病変部は hyper vascular ではないものの徐々に造影剤の流入を認め、MFI ではより染色が確実となった。腫瘍血流も確認され、腫瘍栓と診断が可能であった。(Fig.3 b, c)

<症例3>

病変内部に造影剤の流入は認めなかった。MFI でも無血流病変で血栓と診断された。また、MFI では門脈右枝と血栓の位置関係も明瞭に描出できた。(Fig.4 b)

<症例4>

dynamic study を行うと、比較的早期に造影剤の流入を認め腫瘍塞栓と容易に診断できた。(Fig.5 b)

一部に avascular な部分を認める。また、MFI では腫瘍塞栓の脇を通り流れるバブルも観察でき、やはり avascular な部分を認めた。この部分は腫瘍栓と一部 necrosis もしくは腫瘍栓と一部に血栓が形成したものと考えられた。(Fig.5 c 矢印)

<症例5>

対象病変内にカラードップラーでは血流を認めなかった。同部に対し Sono vue dynamic study を行うと、脈管内の腫瘍に線状の栄養血管をみとめ同部は濃染した。MFI でも肝静脈内の thread and streaks sign が明瞭で、HCC の肝静脈浸潤と診断が可能であった。(Fig.6 c)

考 察

超音波造影剤の主成分は、生体内の毛細血管を通過可能なレベルの微小気泡が用いられる。血液中の気泡は、音響インピーダンスの大きな違いによりエコー信号を増強させるという物理的効果があるが、同時に超音波パルス照射によって励起された気泡が、非線形振動に起因する高調波振動を発生することも良く知られており、この性質を利用した非線形映像法が臨床で利用されている。^{1, 2, 3)} 超音波造影剤でいわゆる次世代型と呼ばれる種類のものは、不溶性のガスの封入、弾性 / 塑性体による外殻の構成などにより、生体内における存在時間の延長や、希弱性の改善などが行われている。これらの造影剤を用いれば、比較的低音圧照射によっても十分な非線形振動を持続的に引き起こすことが可能となるため、一般的な診断同様のパルスレートにて送受信を繰り返し、血流の動態をリアルタイムで観察することが可能となることが報告されている。今回使用した、SonoVue は、難溶性のガスを内包し、シェルをもつ微小気泡である。ガス成分には、溶解性の低い sulphur hexafluoride (SF6) が、シェルには体内で代謝される脂質が用いられている。マイクロバブルの平均径は約 2.5 μ m であり、肺血管床の通過が可能となっている。

体内に投与した造影剤に起因する信号輝度変化を観察することで、診断情報を得ようとする手法に関する種々の試みがなされてる。⁴⁾ その中で、気泡の特徴

を活かした手法の一つに、Flash-replenishment 法がある。この手法は、短時間の高音圧照射によって超音波走査ポリウム内の気泡を消失させた後、低音圧送受信によってそのポリウム内に再流入する気泡の動態を観察する手法である。本手法によれば、体内循環中に造影剤が存在している限り、何度でも再還流を観察することが可能となるのである。本手法を応用し気泡の最大輝度を hold し気泡の通過軌跡を描く手法が MFI である (Fig.1)。MFI により通常観察より細かい血管構造が把握でき、同時に方向と流速も把握することが可能である。

従来、門脈血栓と門脈腫瘍栓の鑑別には超音波カラードプラーや造影 CT、MRI が用いられてきた。カラードプラーで病変内の血流信号が検出されなければ血栓と考えられ、病変内に動脈性の血流信号を認められれば腫瘍栓が疑われる。また造影 CT にて血栓は造影剤投与後の低吸収域として描出される。門脈病変の腫瘍との連続性があり、病変部の造影効果を認め、周囲を走行する動脈性血流 (rail sign) は門脈腫瘍栓に特徴的とされている。MRI では血栓の場合、T2 強調像での高信号を示し、急性の血栓では T1、T2 強調像ともに高信号を示とされる。^{5, 6)}しかし、早期の血栓や小さな病変については鑑別が困難である。造影超音波による血栓と腫瘍栓との鑑別は造影 CT、MRI に比べ侵襲が少なく、被爆がなく、簡便に繰り返しリアルタイムに観察が可能であり、門脈病変の構造の把握も可能である。

今回報告した、造影超音波診断法により血栓や腫瘍栓の診断はより簡便で確実なものとなると考える。

結 語

次世代造影剤を用いた造影超音波は、門脈血流や

病変をリアルタイムに繰り返し評価し、鑑別診断に有用であった。また、MFI を用いることにより門脈血流の方向性・速度の可視化が可能であった。

文 献

- 1) RyoMetoki, FuminoriMoriyasu, Naohisak Kamiyama, KatutoshiSugimoto, HirokoIijima, Huixiong, TakayaAoki, YukiMiyata, KeiYamamoto, KoseiKud, MasafumiShimizu and MasahikoYamada Quantification of hepatic parenchymal blood flow by contrast ultrasonography with flash-replenishment imaging. *Ultrasound Med Biol* 2006 Oct 32 (10) : 1459-66.
- 2) Wei K, Jayaweera, AR, FiroozanS, et al; Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of Microbubbles administrated as a Contrast venous infusion, *Circulation* 1998 ; 97 : 473-483
- 3) Wei K, Le, Bin JP, et al. Quantification of renal blood flow With contrast-enhance ultrasound *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 11355-1140
- 4) 吉本次郎、川崎誠治 門脈血栓症 消化器画像 2004.3 ; 第 6 巻第 2 号 : 173-178
- 5) 岡本好司 門脈血栓症 救急医学 27 ; 2003 : 1678-1681

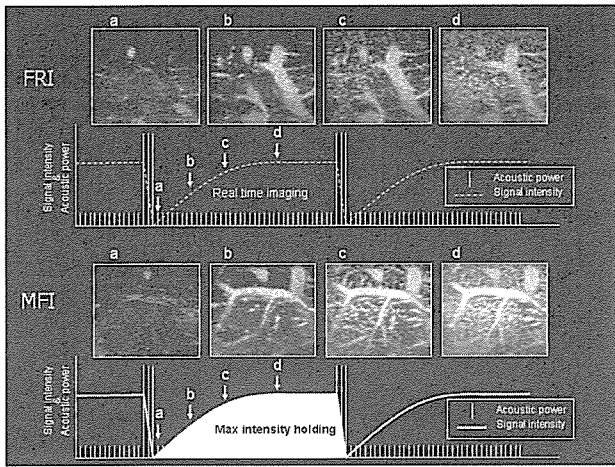


Fig.1

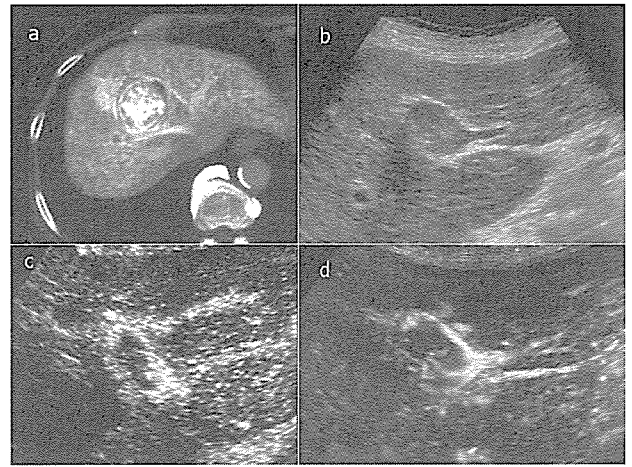


Fig.2

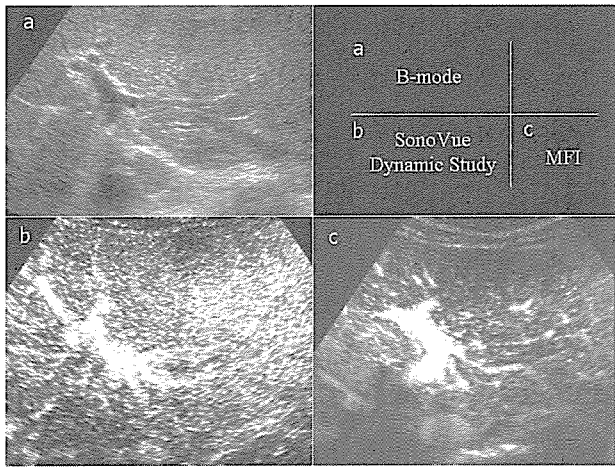


Fig.3

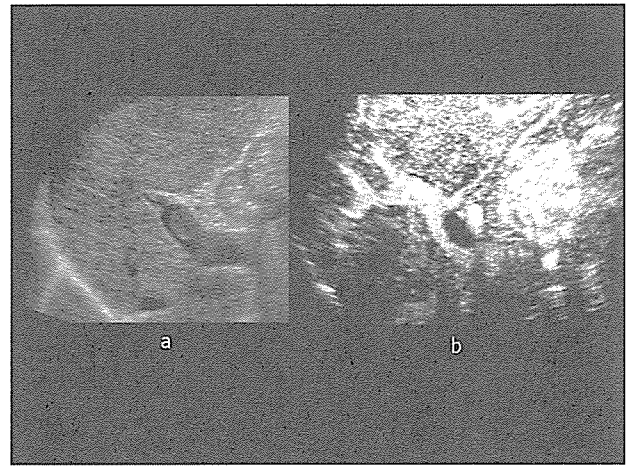


Fig.4

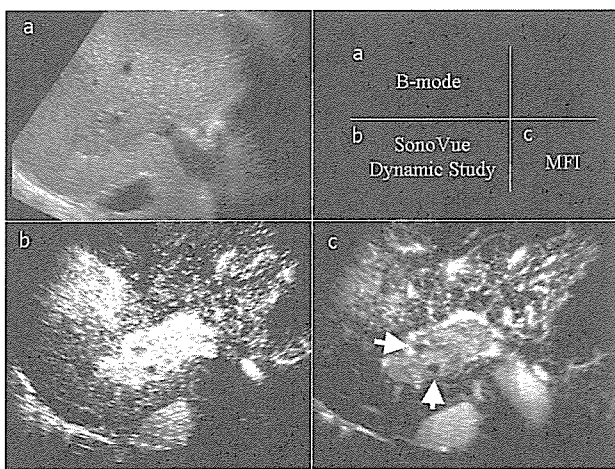


Fig.5

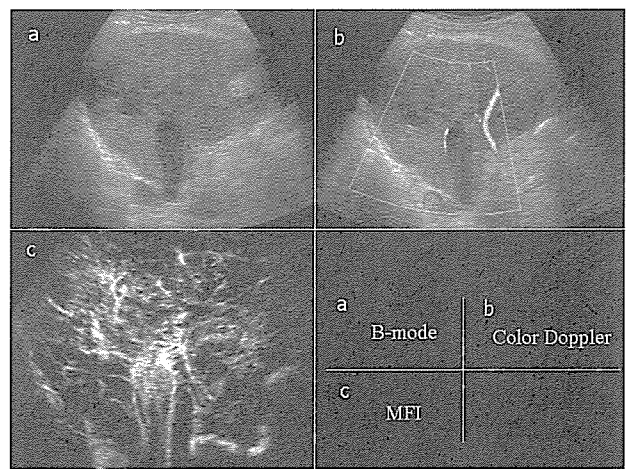


Fig.6

巨大脾腫を伴う肝硬変における門脈圧亢進症の治療

— 脾摘の効果 —

久留米大学医学部病理学教室

鹿毛政義

共同研究者

久留米大学医学部外科学教室

緒方俊郎、奥田康司、守永暁生、木下寿文

研究要旨

我々は血小板減少を伴う巨大脾腫合併肝硬変に対して、肝細胞癌(肝癌)治療、Interferon (IFN)治療のため、血小板数増加を目的に脾摘を施行してきた。本研究では巨大脾腫を伴う肝硬変に対して脾摘を施行した60例において脾摘の食道胃静脈瘤、脳症などの門脈圧亢進症に対する効果を検討した。脾摘後門脈圧は平均22 mmHgより17 mmHgに有意に低下し、肝機能は術後1年で血小板数、Alb、TBil、PT、NH₃が有意に改善した。食道胃静脈瘤は脾摘により74%、Hassab術にて100%改善し、術前脳症を伴った4例も術後脳症を認めず、2例はIFN治療、肝癌治療が施行できた。脾摘後門脈血栓を10例(17%)に認めたが保存的治療で対処でき、その他重篤な合併症は認めなかった。脾腫合併肝硬変に対する脾摘術は食道胃静脈瘤、脳症などの門脈圧亢進症の治療及び血小板数増加後のIFN治療、肝癌治療を可能にした。肝硬変における脾摘は門脈圧亢進症の有効な治療と考えられた。

はじめに

肝硬変に伴う門脈圧亢進状態では、食道胃静脈瘤、脾機能亢進、肝性脳症、難治性腹水など多彩な病態を伴っている。さらに、ウイルス性肝硬変患者では高率に肝細胞癌(肝癌)を合併するため¹⁾、門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤、肝性脳症、腹水を治療した後に、肝癌治療、肝炎治療が必要となることが多い。Interferon (IFN)は、肝癌発癌及び再発予防、ウイルス除去に有効であると報告され^{2~4)}、慢性肝炎、肝硬変患者の予後改善に期待されている。

しかし、肝硬変患者では脾機能亢進に伴う血小板減少のためIFN治療、肝癌に対する肝動注化学

療法、ラジオ波凝固療法(Radiofrequency ablation: RFA)、肝切除、肝動脈塞栓(Trans-catheter arterial embolization: TAE)など集学的治療の遂行が困難である症例が少なくない。当院内科にて肝癌根治治療を施行した症例の96%が肝硬変でChild-Pugh Aでも血小板減少のため27%の症例がIFN適応外となった。1988年、脾機能亢進による血小板減少症に対して脾摘は血小板数を上昇することが報告されたが⁵⁾、我々は1999年、肝癌合併肝硬変に対して脾摘をしたところ血小板数増加の他に、肝機能(Alb、TBil、PT)が改善する症例を経験した。他施設でも、脾機能亢進症を伴う肝癌合併肝硬変に対する脾摘はHepatocyte bilirubin metabolismを改善し、肝切除の安全性を高める⁶⁾、脾摘後に血小板数、NH₃、Alb、Child分類が

改善し、その後の肝切除が施行できた⁷⁾、IFN 治療のため血小板数増加を目的に脾摘する^{8,9)}などの臨床報告を認めた。そこで、当施設では血小板低下により肝癌治療、IFN 治療の困難な脾腫合併肝硬変患者に対して、十分な informed consent が得られた症例で、肝癌治療、あるいはウイルス除去、肝癌発癌、再発予防のための IFN 治療をするために、血小板数増加を目的に積極的に脾摘を施行してきた。

本研究では、血小板数増加を目的に脾摘を施行した症例において、脾摘の胃食道静脈瘤、脳症などの門脈圧亢進症に対する効果を retrospective に検討し、脾摘の意義を評価した。

対 象

1999 年以降、久留米大学病院にて高度の血小板減少 (1.4 万 -7.1 万) を伴う肝硬変合併脾腫に対して、血小板数増加を目的に脾摘を施行した 60 症例。この治療に関して、当施設における倫理委員会の審議にかけていないが、術前に当院及び他施設の脾摘の臨床報告⁵⁻⁹⁾、及び生体肝移植の適応症例に対しては生体肝移植治療の選択枝を含めて十分な informed consent を施行した。脾摘術の目的は、血小板数低下により肝癌治療困難症例：28 例、肝癌治療にて画像上 CR となった症例で肝炎ウイルス除去、肝癌再発、発癌予防のため IFN 治療を目的とする症例：13 例、肝炎ウイルス除去、肝癌発癌予防のため IFN 治療を目的とする症例：12 例、血小板減少に伴う出血傾向の症例：7 例である。患者背景を表 1 に示す。肝癌合併 41 例 (68%)、胃食道静脈瘤合併 43 例 (72%)、その中で内視鏡的硬化療法 (endoscopic injection sclerotherapy: EIS)、内視鏡的静脈瘤結紮術 (endoscopic variceal ligation: EVL) などの保存的治療で難渋する食道静脈瘤合併は 13 例であった。肝癌合併 41 例の内訳は、肝癌治療前に脾摘を施行、その後二期的に肝癌治療を施行した 8 例、肝癌治療と脾摘を同時に施行した 20 例、肝癌治療の経過中、画像上 CR となった症例で肝炎ウイルス除去、肝癌再発、発癌予防のため IFN 治療のため脾摘を施行した 13 例である。摘出臓器の平均脾重量 707g (188 ~ 1800g) であった。

方 法

手術術式は開腹脾摘 52 例、胃静脈瘤合併にて Hassab 手術 6 例、腹腔鏡補助下脾摘 2 例。脾摘後門脈血栓予防に、術日、術後 1 日目に gabexate mesilate (30mg/kg/day) あるいは nafamostat mesilate (0.1mg/kg/h) を持続投与、術後 2 日目より warfarin potassium (PT-INR: 1.5 - 2.0 を目標)、aspirin を内服し、術後超音波ドップラー、術後 7 日目腹部 CT 検査をルーチンとした。検討項目は術前、術後 1 ヶ月、術後 6 ヶ月、術後 1 年の血小板数、TBil、Alb、PT、NH₃ の変化、術中脾摘前後の門脈圧の変化、術前、術後 1 カ月の胃食道静脈瘤の変化 (静脈瘤消失、静脈瘤 F 因子の改善、術前 RC 陽性症例の陰性化)、術後合併症、術後の臨床経過である。平均観察期間は 2 年 4 ヶ月であった。統計学的解析は Stat View program (version 5.0, Abacus Concepts, Berkely, CA, USA) を用い、2 群間の比較は t 検定にて解析した。全データは mean ± SD で表示し、p 値 0.05 未満を有意差とした。尚、術後 1 年で死亡した 2 例は肝機能の推移の検討対象より除外した。

結 果

1. 肝機能の推移

血小板数は術前 4.2 ± 1.5 万で術後 1 カ月で有意に上昇し、その後減少するが術後 1 年では 15.3 ± 4.8 万と術前値と比較して有意差を認めた (図 1)。WBC も同様に術後 1 カ月で有意に上昇し、その後減少するが術後 1 年では 5131 ± 1187 と有意差を認めた。血清 Alb は術前 3.3 ± 0.4 g/dl で、術後 6 ヶ月、1 年で術前値と比較して有意に上昇した。血清 PT は術後 1 ヶ月で有意に上昇し、術後 1 年で $82 \pm 8\%$ と有意差を認めた。血清 TBil も術後 1 ヶ月で有意に低下し、術後 1 年で 1.0 ± 0.5 mg/dl と有意に改善した。Child-Pugh score は術前 7.1 ± 1.0 で、術後 1 年で 5.8 ± 0.8 、脾摘により Child-Pugh 分類 B より Child-Pugh 分類 A に改善した。

2. 術中門脈圧の推移

脾摘前後の門脈圧は平均 22.0 ± 6.3 mmHg、脾動脈結紮にて 18.4 ± 4.8 mmHg に低下するが有意差は認めず、脾摘後 16.8 ± 5.1 mmHg と術前値に比較して有意に低下した(図2)。

3. 胃食道静脈瘤の変化

術前食道静脈瘤合併は43例で、その中で術後内視鏡検査が施行された41例にて検討した。脾摘を施行した症例は35例、Hassab術を施行した症例は6例で、脾摘では静脈瘤消失は8例(23%)、静脈瘤F因子の改善は18例(51%)で、脾摘にて74%が改善した(表2)。術前食道静脈瘤RC陽性症例が術後陰性化した症例は10例であった。Hassab術では静脈瘤消失は5例(83%)、静脈瘤F因子の改善は1例(17%)でHassab術にて100%が改善した。食道静脈瘤合併41例の術前後のF因子の変化は術前(F3/F2/F1/F0;1/23/17/0)から、術後(F3/F2/F1/F0;0/1/27/13)に改善した。食道静脈瘤再発は、脾摘後、Hassab術後1年に各1例再発した。Hassab術に再発した症例は、術後虚血性胃炎を合併し、術後2週間絶食、高カロリー輸液管理をした症例で、術後1年に食道静脈瘤が再発した症例であった。

4. NH3及び脳症の変化

NH3は術前後でNH3の測定ができた20例の検討であるが、術前 130 ± 67 ug/dlで、術後6カ月、1年で有意に改善した(図1)。術前脳症を認めた4症例は、術後1年で脳症の発現を認めず、1例はIFN導入、1例は肝癌に対する肝動注化学療法が施行できた。

5. 術後経過

術前肝癌合併41症例の経過は、脾摘後二期的に肝癌治療を施行した8例は、術後肝癌治療(RFA4例、TAE2例、肝動注化学療法2例)を施行し、4例は画像上CRとなったが、その後3例が再発した。その他の4例は肝癌遺残となった。脾摘と肝癌治療(RFA17例、肝切除3例)を同時に施行した20例は、全例術後画像上CRとなったが、その後11例が再発し

た。肝癌治療の経過中、画像上CRとなった症例でIFN目的に脾摘を施行した13例は、5例が再発した。脾摘後、有意な血小板増加が得られたため、肝癌再発19例、肝癌遺残4例に対して、肝癌治療(肝切除2例、RFA13例、TAE3例、肝動注化学療法5例)が施行でき、15例が画像上CRとなった。肝癌遺残8例以外の33例中15例でIFN治療が導入できた。脾摘後IFN治療は、肝癌を合併していない肝硬変症例で7例、肝癌合併症例で15例、計22例で開始できた。IFN治療を目的に脾摘を施行した症例25例では、16例(64%)がIFN導入が可能となった。現在IFN経過中であるが5例がHCV-RNA陰性化した。術後生存は53名、死亡7名、死因は癌死4例(術後4年10ヶ月、術後2年1ヶ月、術後1年5ヶ月、術後1年)、RFA後胆道出血1例(術後2年)、心筋梗塞1例(術後1年5ヶ月)、肝不全1例(術後1年)であった。

6. 脾摘後合併症

脾摘後合併症を表3に示す。門脈血栓は術後平均11日目(5~28日)と術後早期より認め、約半数は無症状であった。術後門脈血栓を生じた10例(17%)は、ヘパリン、ウロキナーゼによる抗凝固療法、線溶療法により、7例は門脈血栓消失、3例は血栓の増大傾向は認めなかったが縮小せず、血栓の大きさに変化はなかった。変化なしの3例は術後外来follow up中に見つかった症例で、器質化した血栓と考えられた。術後門脈血栓により軽度の肝機能障害をきたす症例がみられたが、保存的治療にて速やかに回復し、その後の肝癌治療、IFN治療を施行することができた。その他に重篤な合併症は認めなかった。

考 察

近年、肝硬変に伴う食道胃静脈瘤に対する治療法は、非侵襲的治療であるEIS、EVL、IVRによるバルーン下逆行性経静脈的塞栓術(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: BRTO)に移り変わり、外科治療が選択されることは少なくなった。我々は巨大脾腫を伴う肝硬変症例に対して、肝機能改善、肝癌治療、IFN目的に積極的に脾摘を施行してき

た。本研究ではこれら脾摘症例において、食道胃静脈瘤、脳症などの門脈圧亢進症に対する脾摘の効果を検討した。

本研究は、門脈圧亢進を伴う肝硬変において脾摘は門脈圧を有意に減少させ、肝硬変患者の肝機能を有意に改善することを示した。これは、肝硬変症例にて脾摘を施行すると、肝動脈血流の増加、脾静脈より門脈への流入血液量の軽減、門脈系の鬱滞の軽減など血行動態の変化^{10, 11)}、及び巨大な脾臓にて発現するTGF- β などの肝再生抑制因子^{12~14)}、肝線維化因子^{15, 16)}のシグナルを止めることによるものと考えている。又、脾摘後にNH₃が低下したことは、脾摘後に門脈圧が減少し、sreno-renal shuntなど大循環へのshunt量が減少するためと考えられた。しかし、脾摘の肝機能改善効果に関しては、本症例では脾摘後に肝癌再発治療として肝切除、RFA、TAE、肝動注化学療法を施行している症例、あるいは脾摘後IFN治療が開始された症例があり、これらの治療が肝機能に影響を与えた可能性は否定できない。脾腫合併肝硬変における脾摘が肝機能改善に関与するか否か、又そのメカニズムに関しては、今後さらなる研究が必要である。

食道胃静脈瘤の非観血的治療にはEVL¹⁷⁾、EIS¹⁸⁾、BRTO¹⁹⁾などが一般的であるが、肝硬変による門脈圧亢進症を合併する症例においては、これらの治療にて再発、再燃、出血を繰り返し難渋する症例が少なくない。食道胃静脈瘤の局所治療では不十分で門脈圧亢進の軽減が必要となる。脾摘術においては術前EIS、EVL、BRTOなどの治療に難渋する難治性静脈瘤が9例あったが、平均2年4ヶ月のfollow upにて再発は1例のみで良好な結果が得られた。胃静脈瘤を伴う症例に対して施行したHassab症例では、術後食道胃静脈瘤は100%改善、術前難治性静脈瘤を4例認めしたが、術後1年食道静脈瘤の再発を1例認めた他は改善した。この長期的な静脈瘤の改善効果は、脾摘により門脈、静脈瘤への流入血流量の減少、静脈圧の減少^{10, 11)}、それに伴う食道胃静脈の鬱滞の軽減などが考えられる。脾摘は、門脈圧亢進症の有効な治療法の一つと考えられた。

脾摘による合併症の大きな問題の一つに門脈血栓

症が報告されている²⁰⁾。Winslow ERらは、101例の脾摘における術後門脈血栓症は8例(8%)認め、特に巨大脾腫症例では門脈血栓症のhigh riskと報告している。今回の検討では、術後門脈血栓症を10例(17%)で認めたが、対象60症例の平均脾重量は707gと肝硬変により巨脾を伴っていたため血栓症の頻度が高くなったと考えられる。門脈血栓症を生じた10例は、有意な肝機能異常は認めず、全例抗凝固療法、線溶療法にて軽快した。その他に、術後敗血症、重症感染症など重篤な合併症は認めなかった。

近年、肝硬変による門脈圧亢進症において内視鏡的食道静脈瘤の治療困難症例、血小板低下によりIFN治療、肝癌治療困難症例に対して腹腔鏡下脾摘、腹腔鏡補助下脾摘が報告されている^{8, 9)}。腹腔鏡下手術では、腹圧の変化による門脈血流の低下、静脈血行鬱滞、気腹による凝固能亢進、脾門部でのvascular staplerによる一括血管切離による血流遮断などの影響で、開腹脾摘に比較して腹腔鏡下脾摘の方が門脈内血栓のriskが高くなるとの報告があるが²¹⁾、橋爪ら、Kercber KWらは、鏡視下脾摘後門脈血栓症は3例/73例(4%)、1例/11例(9%)で安全に施行できると報告している^{8, 9)}。現在我々は、術後門脈血栓に充分配慮した上で低侵襲である鏡視下脾摘に取り組んでいる。

門脈圧亢進に対する治療はAngiotensin IIreceptor blocker²²⁾、 β -blocker²³⁾などの薬物療法、経皮的肝内門脈静脈シャント術(Transjugular intrahepatic portosystemic shunt:TIPS)²⁴⁾、部分的脾動脈塞栓(Partial splenic embolization: PSE)^{25, 26)}、外科的シャント術²⁷⁾、肝移植²⁸⁾など多彩である。PSEは術後致命的脾膿瘍などの術後合併症の報告²⁹⁾があり、現在我々の施設では施行していないが、近年術前ステロイド投与、抗生剤と混和した塞栓物質の使用、分割PSEなどにより、術後疼痛、発熱、感染を軽減し安全に施行されつつある。

巨大脾腫を伴う肝硬変、特にウイルス性肝硬変患者では高率に肝癌を合併するため¹⁾、門脈圧亢進による食道胃静脈瘤、腹水、肝性脳症などの治療後に、肝癌治療あるいはウイルス除去、肝癌発癌、再発予防のためIFN治療が必要となる。近年、Peginterferonの