

## D. 考 察

肝硬変では肝の線維化、類洞血管抵抗の増大に伴い門脈系血流のうっ滞を生じ門脈圧亢進となり、その結果、鬱血性脾腫を生じる。肝臓と脾臓は門脈を介して関係しているため、門脈圧の上昇は、肝組織のみならず、脾組織の細胞にも多大な影響を及ぼす。本研究では、肝硬変の肝組織では、肝内炎症細胞浸潤、CD14 発現、CD68 発現の上昇が見られ、脾組織では CD14 発現の上昇傾向、TGF- $\beta$  発現の上昇がみられた。肝切除後の肝再生のシグナルは、Kupffer cell の活性化に伴い、Kupffer cell より産生される TNF- $\alpha$  より開始すると報告されているが、過剰な TNF- $\alpha$  は逆に肝不全をもたらす。我々はマウス大量肝切除の肝不全モデルの実験では、全例、過剰 TNF- $\alpha$  を伴い肝不全で死亡するが、TNF- $\alpha$  を TNF- $\alpha$  抗体、TNF- $\alpha$  inhibitor など modulate すると肝不全を回避できることを報告した。肝硬変に伴う門脈圧亢進症では、肝内では Kupffer cell が過剰に活性化されており、TNF- $\alpha$  などのサイトカインの上昇により肝内の炎症細胞浸潤が増加したものと推測される。又、脾内では門脈圧亢進症に関連して脾細胞、マクロファージが活性化され、TNF- $\alpha$  などのサイトカインが上昇し、門脈を介して肝内の Kupffer cell の活性化、肝内の炎症細胞浸潤の増加の一因となった可能性も考えられる。

肝硬変に対する脾摘では、門脈圧は有意に低下するが、本研究では肝硬変に対する脾摘後、肝内炎症細胞浸潤は軽減し、肝組織の CD14、CD68 発現は低下傾向であった。これは、脾摘による門脈圧低下に伴い肝内の Kupffer cell の過剰活性化の軽減、Kupffer cell が産生する TNF- $\alpha$  などのサイトカイン産生の低下による肝内炎症細胞浸潤の低下が推測される。又、脾摘により腫大した脾臓より産生される TNF- $\alpha$ 、Endothelin-1、TGF- $\beta$  など脾臓から肝臓へのシグナルの除去も肝内の Kupffer cell の過剰活性化の軽減、肝内炎症細胞浸潤の低下の一因となったことも考えられる。肝硬変における肝組織の

TGF- $\beta$  は、正常肝に比較して上昇し、脾摘にて肝での TGF- $\beta$  が減少することが予想されたが、本研究では、肝硬変における肝組織の TGF- $\beta$  は、正常肝に比較して上昇傾向で、脾摘にて肝組織の TGF- $\beta$  は減少傾向で有意差を認めなかった。

肝再生を示す肝組織における Ki67-Labeling Index は、肝硬変の脾摘前肝組織に比較して、脾摘後肝組織にて有意に増加し、肝硬変における脾摘では術後肝再生は病理学的に改善していた。これは、肝硬変に伴う門脈圧亢進により肝組織の Kupffer cell は up-regulate されているが、脾摘により門脈圧を軽減し、肝内 Kupffer cell を down-regulate することで、TNF- $\alpha$  は軽減し、肝再生が改善したことが推測される。また、肝硬変の脾臓では肝再生抑制因子である TGF- $\beta$  が有意に発現していたが、脾摘にて TGF- $\beta$  を除去することが脾摘後の肝再生に関与している可能性も示唆された。肝硬変における脾摘の肝機能改善のメカニズムの仮説を図8に示す。今後、症例数を増やし、肝硬変における TGF- $\beta$  の役割、脾摘後、肝再生と TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、Kupffer cell の関連をさらに検討する必要がある。

## E. 結 論

肝硬変における脾摘では術後肝再生は病理学的に改善していた。肝硬変では肝組織の Kupffer cell は up-regulate されており、脾臓組織では TGF- $\beta$  が高発現していた。脾摘により脾臓由来の TGF- $\beta$  の除去、及び門脈圧の低下に伴い Kupffer cell は down-regulate されることが、脾摘後肝再生促進に関与している可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) General rules for recording endoscopic

- findings of esophagogastric varices (2nd edition). Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, Kokudo N, Kokubu S, Sakaida I, Sata M, Tajiri H, Tsukada K, Nonami T, Hashizume M, Hirota S, Murashima N, Moriyasu F, Saigenji K, Makuuchi H, Oho K, Yoshida T, Suzuki H, Hasumi A, Okita K, Futagawa S, Idezuki Y. *Dig Endosc.* 2010 Jan;22(1):1-9
- 2) Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. Kimura A, Kage M, Nagata I, Mushiake S, Ohura T, Tazawa Y, Maisawa S, Tomomasa T, Abukawa D, Okano Y, Sumazaki R, Takayanagi M, Tamamori A, Yorifuji T, Yamato Y, Maeda K, Matsushita M, Matsuishi T, Tanikawa K, Kobayashi K, Saheki T. *Hepatol Res.* 2010 Mar; 40(3):295-303
- 3) Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. Yasuni Nakanuma, Yoh Zen, Kenichi Harada, Motoko Sasaki, Akitaka Nonomura, Takeshi Uehara, Kenji Sano, Fukuo Kondo, Toshio Fukusato, Koichi Tsuneyama, Masahiro Ito, Kenichi Wakasa, Minoru Nomoto, Hiroshi Minato, Hironori Haga, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Joji Haratake, Shinichi Aishima, Tomoyuki Masuda, Hajime Aoyama, Aya Miyakawa-Hayasahino, Toshiharu Matsumoto, Hayato Sanefuji, Hidenori Ojima, Tse-Ching Chen, Eunsil Yu, Ji-Hun Kim, Young Nyun Park and Wilson Tsui. *Pathology International.* 2010 Mar; 60(3): 167-174.
- 4) Comparison of liver regeneration after a splenectomy and splenic artery ligation in a dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. Morinaga A, Ogata T, Kage M, Kinoshita H, Aoyagi S. *HPB(Oxford, England).* 2010 Feb; 12(1): 22-30.
- 5) 【病理形態学キーワード】 肝孤在性動脈・異常動脈 谷川健、中島収、鹿毛政義 *病理と臨床* 28巻臨増 162-163
- 6) 肝硬変に対する脾摘を再考する その変遷と功罪 緒方俊郎、鹿毛政義 *肝臓* 51巻5号 205-218
- 7) 門脈圧亢進症の病理 肝内血管系病変を中心に 鹿毛政義 *Minophagen Medical Review* 55巻3号 228-289
- ## 2. 学会発表
- 1) C型肝硬変における脾摘の肝再生に与える影響 緒方俊郎、奥田康司、佐藤寿洋、酒井久宗、安永昌史、塩田浩二、堀内彦之、木下寿文、青柳成明、鹿毛政義 C型肝硬変における肝再生に与える影響 日本肝胆膵外科学会・学術集会プログラム・抄録集 325
- 2) 肝硬変合併肝細胞がんの対処法－補助両方としての脾摘の意義－緒方俊郎、奥田康司、佐藤寿洋、塩田浩二、酒井久宗、安永昌史、堀内彦之、木下寿文、青柳成明、鹿毛政義 日本門脈圧亢進症学会雑誌 16巻2号 67
- 3) 佐藤寿洋、塩田浩二、酒井久宗、安中昌史、奥田康司、堀内彦之、木下寿文、青柳成明、鹿毛政義 巨大脾腎 Shunt による肝性脳症に対して脾摘及び Shunt binding を施行した一例 日本門脈圧亢進症学会雑誌 16巻2号 86
- ## 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

肝硬変に対して脾摘を施行した症例中、脾摘時、及び術後1-2年の肝癌治療時に肝組織が採取できた5症例

肝硬変に対する脾摘症例の内訳	
男/女	3 / 2 例
年齢	66±7
HCV/HBs-Ag	5/ 0 例
PLT ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	4.7±1.6
Alb (g/dl)	3.0 ±0.2
T-Bil (mg/dl)	1.6±0.6
PT (%)	65 ±8
Child-Pugh分類 (A/ B /C)	(1/ 4/ 0 例)
脾重量	656 ±356 g

表 1. 肝硬変に対する脾摘症例の内訳

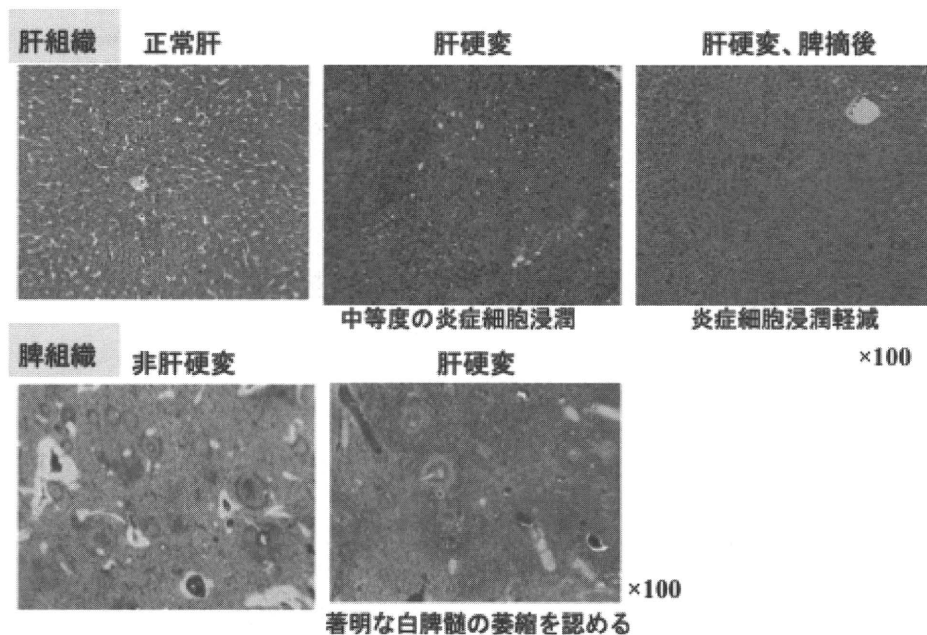


図 1. 脾摘後の肝・脾組織

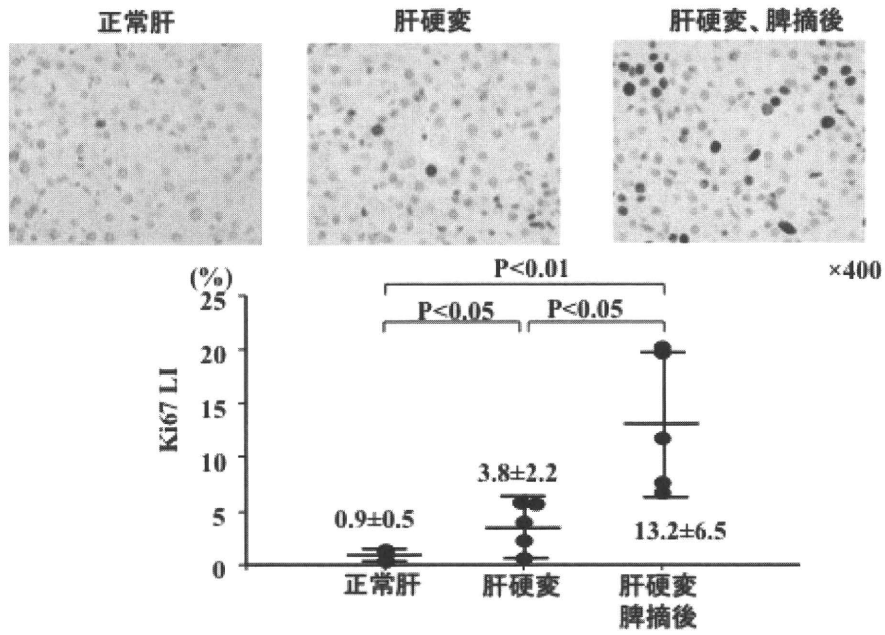


図 2. 脾摘後、肝組織における Ki67 発現

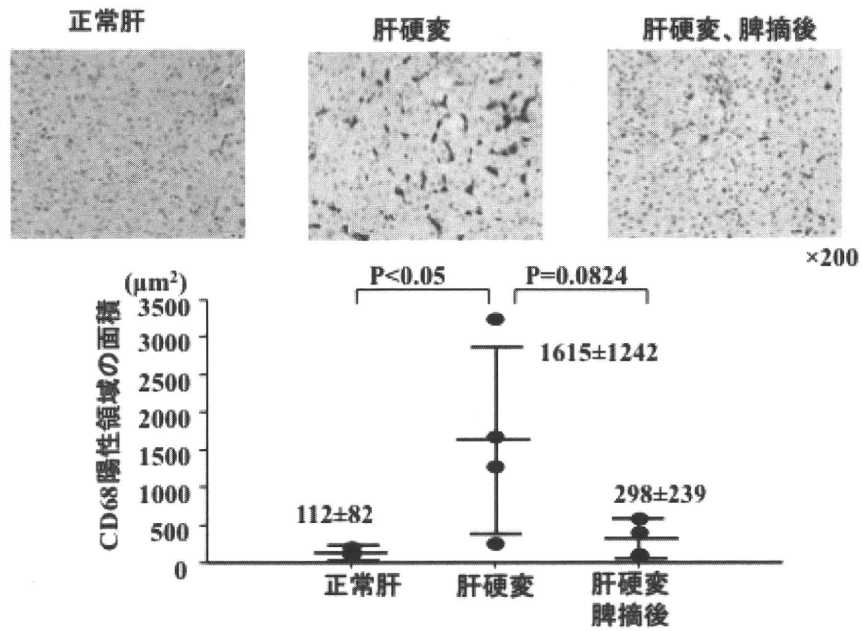


図 3. 脾摘後、肝組織における CD68 発現

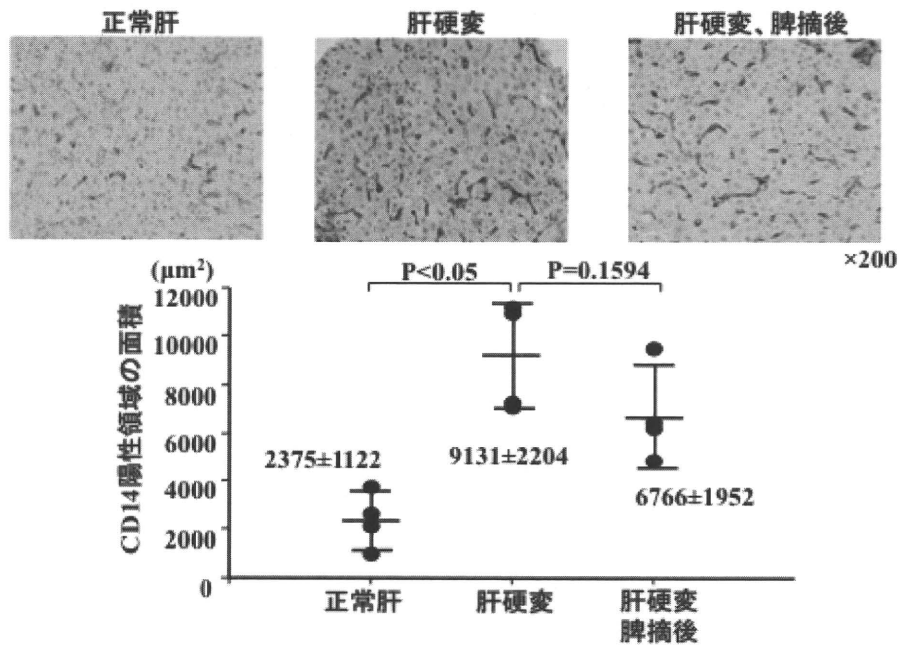


図4. 脾摘後、肝組織におけるCD14発現

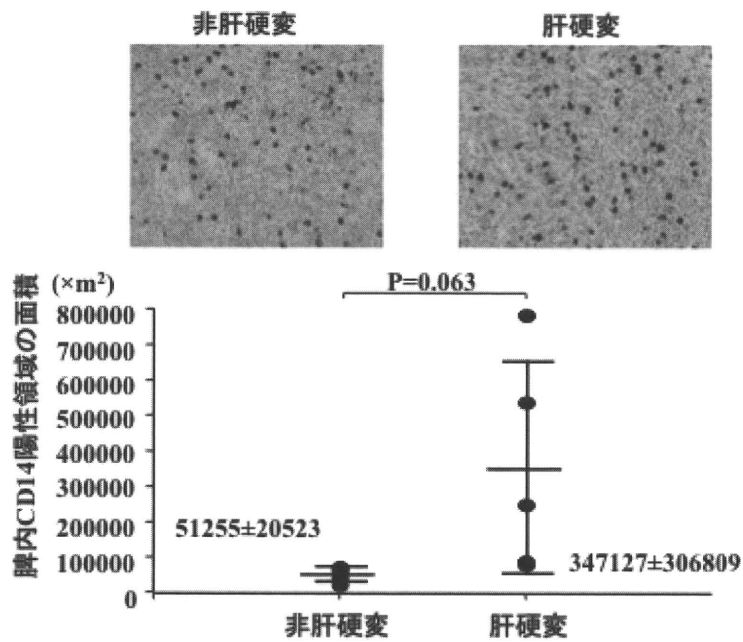


図5. 脾組織におけるCD14発現

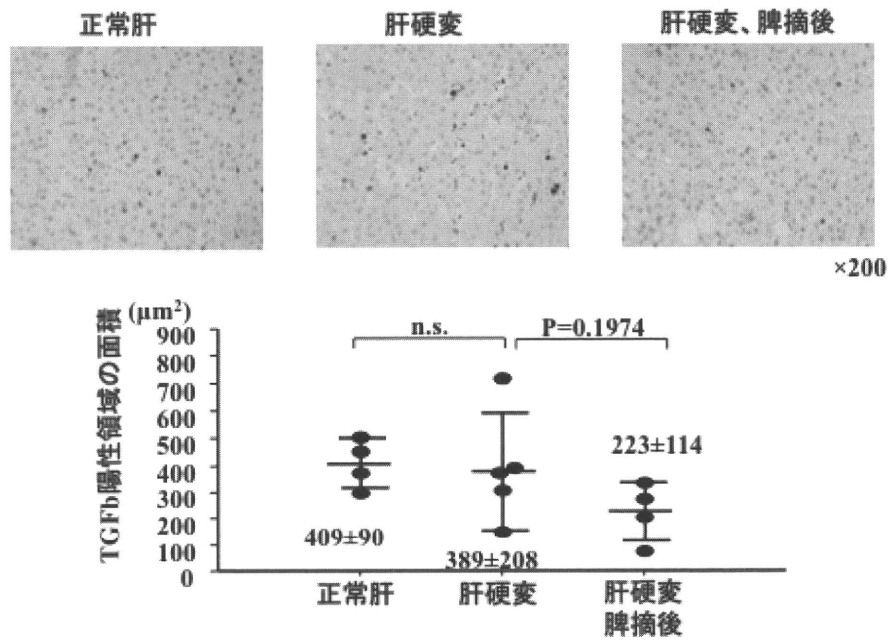


図6. 脾摘後、肝組織における TGF-  $\beta$  発現

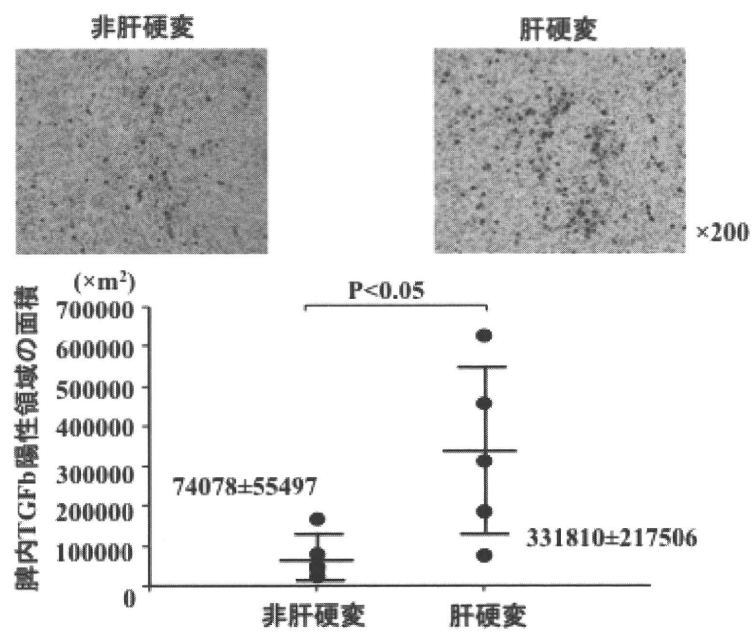
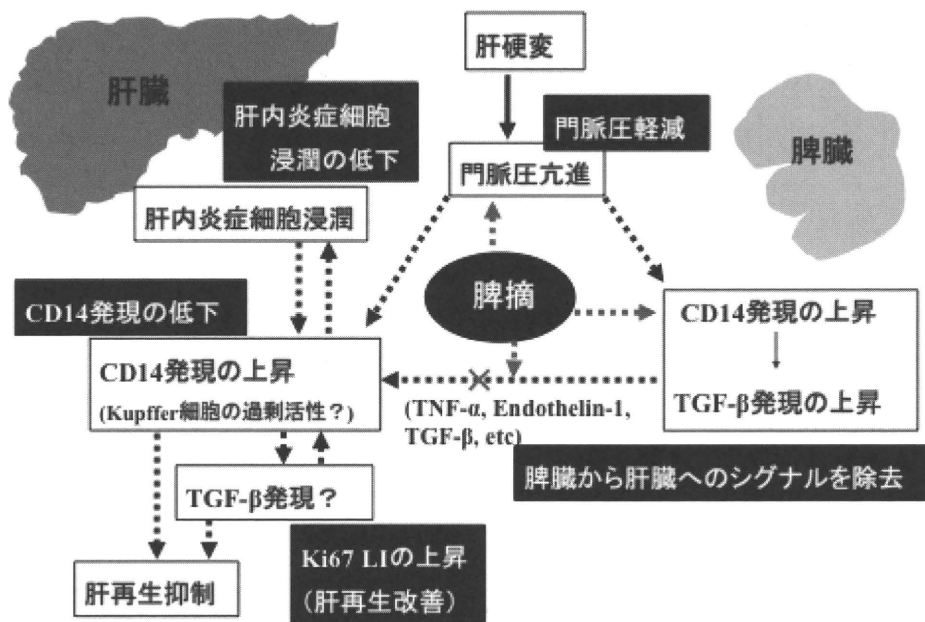


図7. 脾組織における TGF-  $\beta$  発現



仮説：肝硬変における脾摘の肝機能改善のメカニズム

## 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

研究分担者 鹿毛 政義（久留米大学病院病理部教授）

### 研究要旨

BCS の病態の基盤は肝うっ血であるが、その病態や肝病変の進展機序については十分には明らかにされていない。今回は、本邦の BCS 症例の肝臓における酸化ストレス、微小循環障害および肝星細胞の活性化などに着目し、病理学的検討を行った。対象は、BCS 8 例（男4例、女4例）であり、肝生検組織を用い病理組織学的検討を行った。免疫組織化学の結果、肝細胞に酸化ストレスマーカーならびに抗酸化ストレスマーカーの発現が見られ、BCS の肝臓では酸化ストレスの亢進が窺われた。類洞の毛細血管化および肝星細胞の活性化は、病初期のうっ血肝では中心帯領域に、線維化の進行した前肝硬変や肝硬変では辺縁帯領域に主に認められた。類洞には TGF $\beta$  陽性細胞や血小板の沈着が全例に見られた。BCS の肝臓において、酸化ストレス、微小循環障害や肝星細胞の活性化などが、うっ血性肝病変の病態形成や線維化の進行に関与する可能性が示唆された。

### 共同研究者

近藤礼一郎（久留米大学 病理学）

野村 頼子（久留米大学 病理学）

富川 盛雅（九州大学大学院医学研究院先端医療医学）

橋爪 誠（九州大学大学院医学研究院先端医療医学）

### A. 研究目的

BCS の病態の基盤は肝うっ血であるが、肝病変の進展の病態については、十分には明らかにされていない。酸化ストレスは慢性肝疾患の病態形成や肝発癌に関与する可能性が指摘されている。本研究班で、ネパールの Budd Chiari 症候群（BCS）症例の肝組織を対象に免疫組織化学を行った結果、酸化ストレスのマーカーが高度に発現していることを報告した。今回は、本邦の BCS 症例の肝臓における酸化ストレスの状態および線維化の形成機序について病理学的検討を行った。

### B. 研究方法

対象は、本研究班検体保存センターで保存されている琉球大学外科の BCS 8 例（男4例、女4例、平均年齢38.6歳）である。

対象とした BCS 8 例のプロフィールと画像所見を、それぞれを Table 1 と 2 に示した。食道と胃静脈瘤は 6 例、腹水は 5 例、肝性脳症は 1 例に見られた。画像所見では、肝臓は 6 例が腫大、1 例は萎縮していた。下大静脈の閉塞や狭窄は 6 例、開存は 2 例であった。肝静脈の閉塞や狭窄は、全例に見られ、右、中、左肝静脈のすべてが閉塞した症例は 2 例であった。

病理組織学的検討は、手術時に採取されたパラフィン包埋の肝生検組織を用いた。肝組織は、HE 染色、Azan 染色、EVG 染色、鍍銀法を行い鏡検した。免疫組織化学は、次の抗原の発現を検討した。8-hydroxydeoxyguanosine (8OHdG)、4-hydroxy-nonenal (4HNE)（酸化ストレス・マーカー）および manganese superoxide dismutase



(MnSOD) (抗酸化ストレス・マーカー)、CD34 と  $\alpha$ SMA の二重染色 (CD34 : 類洞の毛細血管化、 $\alpha$ SMA : 肝星細胞)、D2-40 (リンパ管)、CD41 (血小板)、Transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) (線維化関連) について免疫組織化学を行った。免疫組織化学の結果について発現の強度を夫々に、4段階に評価した。発現なし (-)、軽度 (+)、中等度 (++)、高度 (+++)。

### C. 研究結果

肝細胞の酸化ストレスマーカーの発現、各症例の酸化ストレスマーカーの検討結果を Table 3 に示す。酸化ストレスのマーカーの発現 (図 1) は、8OHdG は 4 例に、4HNE は全例に見られ、両マーカーとも発現が見られた症例は 4 例であった。8-OHdG が肝小葉全体に、びまん性に強く発現が見られた症例は症例 8 のみで、発現が見られた他の 3 例は、主に辺縁帯領域の肝細胞に中等度の発現が認められた。4HNE は肝小葉内に散在性に軽度から中等度の発現が観察された。抗酸化ストレスのマーカーの MnSOD の発現は全例に見られ、肝小葉全体に亘り、びまん性に発現する傾向が見られた。

#### 肝病理組織所見

各症例の肝病理組織所見を Table 2 に示した。うっ血肝 (図 2 - a) は 3 例、肝線維症は 1 例、前肝硬変は 2 例、肝硬変は 2 例であった。門脈域のリンパ管は、線維化が軽い状態では、顕著な変化は見られなかった。線維化が進行し肝小葉構築の改変が見られる状態ではリンパ管の増加が観察された。門脈域の毛細血管は、1 例を除き全例に軽度の増生が見られた。類洞の変化については、CD34 と  $\alpha$ SMA の二重染色の結果から、うっ血肝では、中心帯領域の類洞の毛細血管化および肝星細胞の活性化を示唆する  $\alpha$ SMA 陽性細胞が目立った (図 2 - b)。前肝硬変や肝硬変 (図 3 - a) では、辺縁帯領域の類洞の毛細血管化と肝星細胞の活性化が認められた (図 3 - b)。類洞の TGF  $\beta$  陽性細胞 (図 4) は全例に見られ、1 例を除き中等度から高度の発現が見られ

た。とくに肝硬変では TGF  $\beta$  の高度の発現が見られた。類洞内の血小板の沈着 (図 5) は全例に見られ、前肝硬変や肝硬変で沈着が目立った。

### D. 考 察

今回検討した BCS 症例の肝臓では、免疫組織化学にて、酸化ストレス・マーカーである 8-OHdG や 4HNE および抗酸化ストレスのマーカー MnSOD の発現が高頻度に見られた。このことから、BCS 症例の肝臓は高酸化ストレス状態にあり、酸化ストレスが本症の病態形成に参与している可能性が示唆された。今回の結果は、ネパールの BCS 症例の検討結果と一致するが、ネパールの症例では、8-OHdG の強発現が多く症例で見られたが、今回の検討では、8-OHdG の発現は半数の例にしか見られなかった。この理由は不明であるが、ネパールの BCS の症例には、アルコール中毒患者が多く含まれている。病理組織学的にもアルコール性肝炎などのアルコール性肝障害像を呈する症例があり、アルコールの過飲が BCS の酸化ストレスを増悪しているのかもしれない。BCS の酸化ストレスと基礎疾患との関連は今後の検討課題である。

今回は肝臓の酸化ストレスの検討に加え、肝星細胞に注目し肝線維化の機序と微小循環障害についての検討も行った。BCS の肝線維化は、うっ血が生じる中心帯領域から伸展し、中心静脈間の線維性架橋の形成を経て肝硬変に進展する。一方、肝硬変への進展過程では、門脈域にも線維化が生じ、肝小葉内に伸展し、その形成に参与するが、線維形成の機序は明らかにされていない。今回の検討では、BCS の門脈域周囲の辺縁帯領域の類洞では、TGF  $\beta$  陽性細胞と  $\alpha$ SMA 陽性細胞が存在することから、活性化した肝星細胞が活発に膠原線維を産生した可能性が示唆される。更に、同部には、CD34 の発現も見られたことから類洞の毛細血管化も生じていると判断される。類洞の毛細血管化は肝内血行異常を反映すると考えられる。肝内うっ血は、中心帯領域に留まらず、辺縁帯領域においても持続的な類洞内圧の上昇をもたらす、微小循環障害を惹起して

いる可能性がある。微小循環障害は、酸化ストレスとも関連し、辺縁帯領域の8-OHdGの発現と関連があるかもしれない。BCSにおける門脈域の線維の拡大は、微小循環障害変化を基盤に肝星細胞などの類洞壁細胞の活性化によって生じる可能性が推測される。類洞内の血小板の存在の意義は不明であるが、血小板はTGF $\beta$ を介してエンドセリン-1産生を促進することが報告されている。BCSにおいても、血小板は肝の微小循環障害に関与しているかもしれない。

## E. 結 論

BCSの肝臓において、酸化ストレス、微小循環障害や肝星細胞の活性化などが、うっ血性肝病変の病態形成や肝病変の進行に関与する可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) General rules for recording endoscopic findings of esophagogastric varices (2nd edition). Tajiri T, Yoshida H, Obara K, Onji M, Kage M, Kitano S, Kokudo N, Kokubu S, Sakaida I, Sata M, Tajiri H, Tsukada K, Nonami T, Hashizume M, Hirota S, Murashima N, Moriyasu F, Saigenji K, Makuuchi H, Oho K, Yoshida T, Suzuki H, Hasumi A, Okita K, Futagawa S, Idezuki Y. Dig Endosc. 2010 Jan;22(1):1-9
- 2) Histological findings in the livers of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. Kimura A, Kage M, Nagata I, Mushiake S, Ohura T, Tazawa Y, Maisawa S, Tomomasa T, Abukawa D,

Okano Y, Sumazaki R, Takayanagi M, Tamamori A, Yorifuji T, Yamato Y, Maeda K, Matsushita M, Matsuishi T, Tanikawa K, Kobayashi K, Saheki T. Hepatol Res. 2010 Mar; 40(3):295-303

- 3) Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: interobserver agreement. Yasuni Nakanuma, Yoh Zen, Kenichi Harada, Motoko Sasaki, Akitaka Nonomura, Takeshi Uehara, Kenji Sano, Fukuo Kondo, Toshio Fukusato, Koichi Tsuneyama, Masahiro Ito, Kenichi Wakasa, Minoru Nomoto, Hiroshi Minato, Hironori Haga, Masayoshi Kage, Hirohisa Yano, Joji Haratake, Shinichi Aishima, Tomoyuki Masuda, Hajime Aoyama, Aya Miyakawa-Hayasahino, Toshiharu Matsumoto, Hayato Sanefuji, Hidenori Ojima, Tse-Ching Chen, Eunsil Yu, Ji-Hun Kim, Young Nyun Park and Wilson Tsui. Pathology International. 2010 Mar; 60(3): 167-174.
- 4) Comparison of liver regeneration after a splenectomy and splenic artery ligation in a dimethylnitrosamine-induced cirrhotic rat model. Morinaga A, Ogata T, Kage M, Kinoshita H, Aoyagi S. HPB(Oxford, England). 2010 Feb; 12(1): 22-30.
- 5) 【病理形態学キーワード】 肝 孤在性動脈・異常動脈 谷川健、中島収、鹿毛政義 病理と臨床28巻臨増 162-163
- 6) 肝硬変に対する脾摘を再考する その変遷と功罪 緒方俊郎、鹿毛政義 肝臓 51巻5号 205-218
- 7) 門脈圧亢進症の病理 肝内血管系病変を中心に 鹿毛政義 Minophagen Medical Review 55巻3号 228-289

## 2. 学会発表

- 1) C型肝硬変における脾摘の肝再生に与える影響  
緒方俊郎、奥田康司、佐藤寿洋、酒井久宗、  
安永昌史、塩田浩二、堀内彦之、木下寿文、青  
柳成明、鹿毛政義 C型肝硬変における肝再生  
に与える影響 日本肝胆膵外科学会・学術集会  
プログラム・抄録集 325
- 2) 肝硬変合併肝細胞がんの対処法－補助両方とし  
ての脾摘の意義－ 緒方俊郎、奥田康司、佐藤  
寿洋、塩田浩二、酒井久宗、安永昌史、堀内彦  
之、木下寿文、青柳成明、鹿毛政義 日本門脈  
圧亢進症学会雑誌 16巻2号 67
- 3) 巨大脾腎 Shunt による肝性脳症に対して脾  
摘及び Shunt binding を施行した一例 佐藤

寿洋、塩田浩二、酒井久宗、安中昌史、奥田康  
司、堀内彦之、木下寿文、青柳成明、鹿毛政義  
日本門脈圧亢進症学会雑誌 16巻2号 86

## 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

症例	性	年齢	静脈瘤	腹水	肝性脳症
1	男	41	食道	高度	(一)
2	男	33	(一)	(一)	(一)
3	女	30	食道	軽度	(一)
4	男	58	食道・胃	軽度	(一)
5	女	52	食道・胃	(一)	(一)
6	女	34	食道	?	(一)
7	女	30	(一)	高度	高度
8	男	31	食道	高度	(一)

Table 1 BCS 症例のプロフィール

症例	肝の大きさ	閉塞部門			
		下大静脈	肝静脈		
			右	中	左
1	腫大	閉塞	閉塞	閉塞	閉塞
2	腫大	閉塞	正常	閉塞	正常
3	腫大	正常	狭窄	閉塞	閉塞
4	腫大	閉塞	正常	閉塞	閉塞
5	正常	狭窄	狭窄	正常	正常
6	腫大	正常	閉塞	閉塞	閉塞
7	萎縮	閉塞	狭窄	閉塞	閉塞
8	腫大	閉塞	正常	狭窄	閉塞

Table 2 BCS 症例の画像所見

症例	8OHdG	4HNE	MnSOD
1	(-)	(+)	(#)
2	(#)	(+)	(+)
3	(#)	(#)	(#)
4	(-)	(#)	(#)
5	(-)	(+)	(#)
6	(-)	(+)	(#)
7	(+)	(#)	(#)
8	(###)	(#)	(#)

Table 3 BCS 肝の酸化ストレスマーカーの発現

症例	肝硬変	門脈域		類洞		TGFB	血小板
		毛細血管	リンパ管	毛細血管化	SMA陽性細胞		
1	うっ血	(+)	(-)	(+)	(#)	(#)	(#)
2	うっ血	(+)	(-)	(+)	(###)	(#)	(+)
3	うっ血	(+)	(-)	(+)	(+)	(###)	(#)
4	肝線維症	(#)	(+)	(#)	(+)	(+)	(+)
5	前肝硬変	(+)	(#)	(###)	(+)	(#)	(#)
6	前肝硬変	(+)	(+)	(#)	(+)	(#)	(###)
7	肝硬変	(-)	(+)	(#)	(#)	(###)	(###)
8	肝硬変	(+)	(+)	(+)	(#)	(###)	(#)

Table 4 BCS 症例の肝病理組織所見

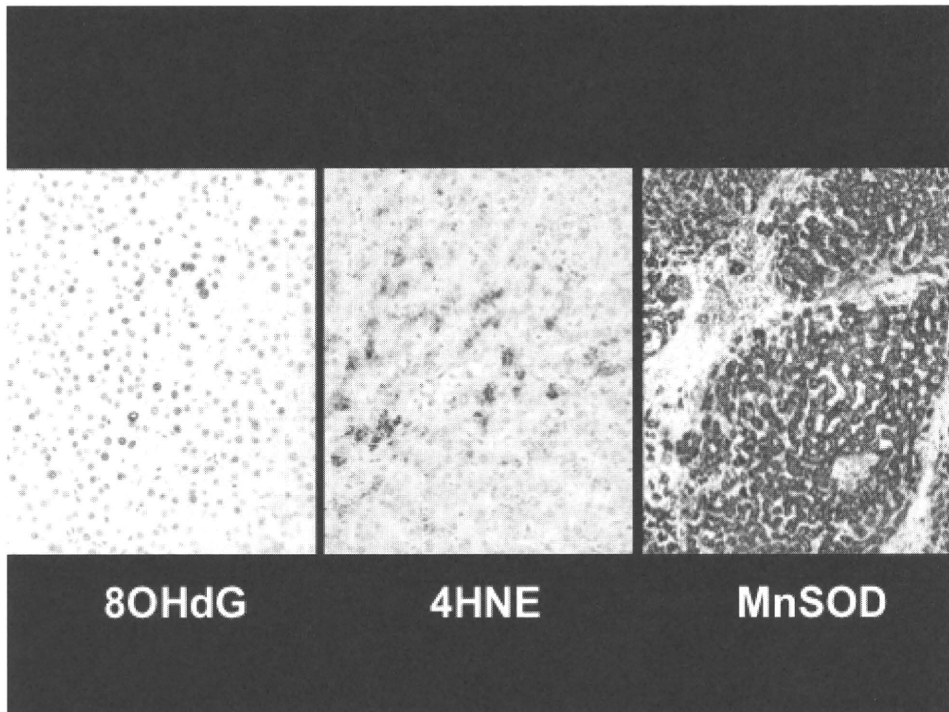


図1 肝組織内の酸化ストレス関連マーカーの発現

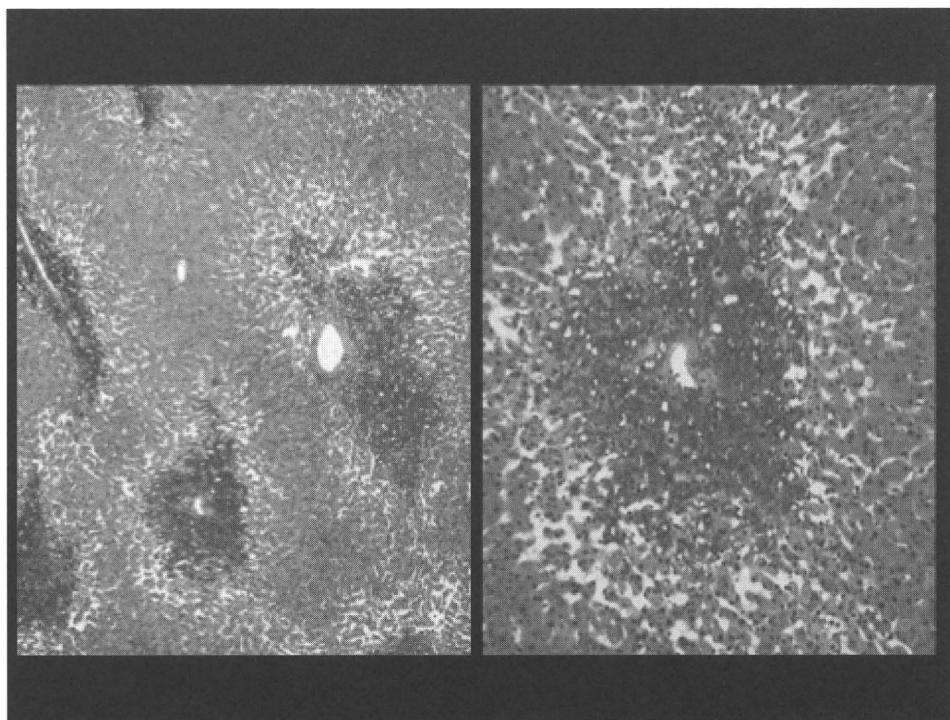


図2-a 症例1. BCS のうっ血肝

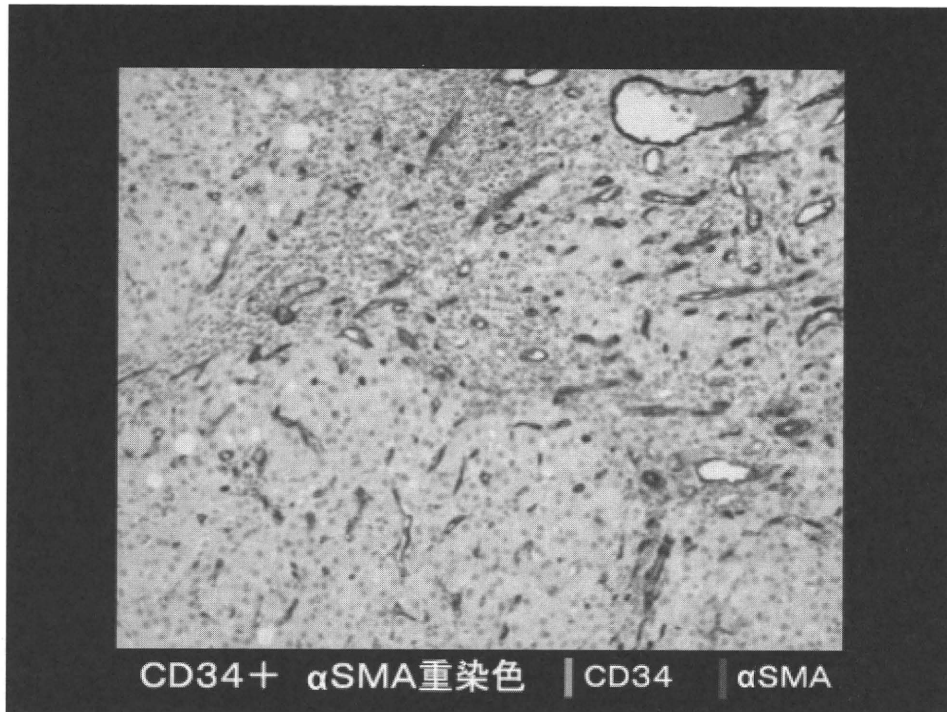


図 3-b 毛細血管化

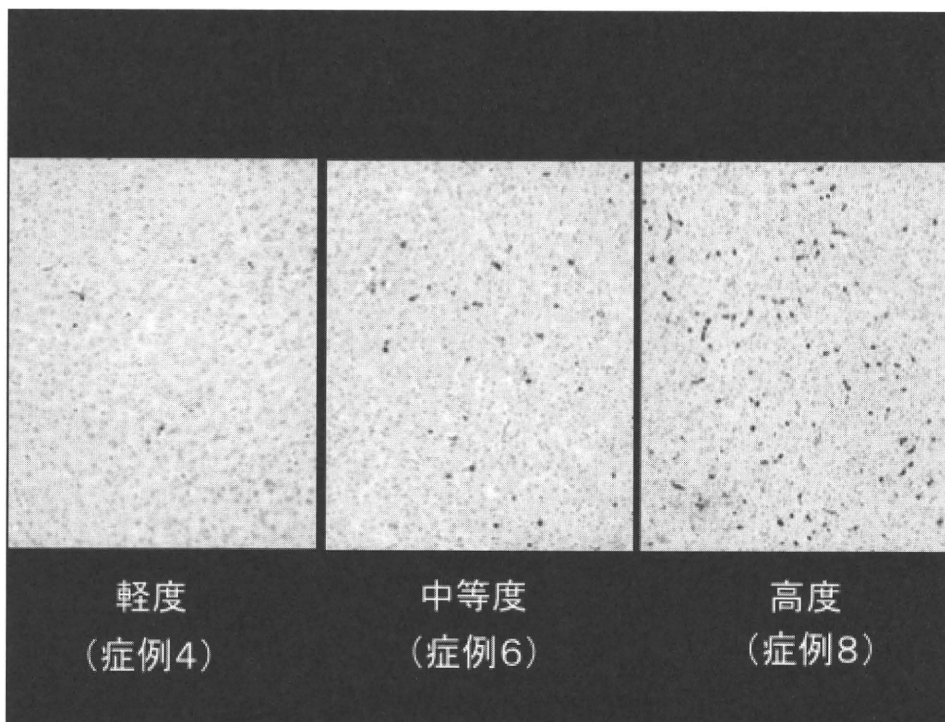


図 4 肝組織内の TGF β の発現

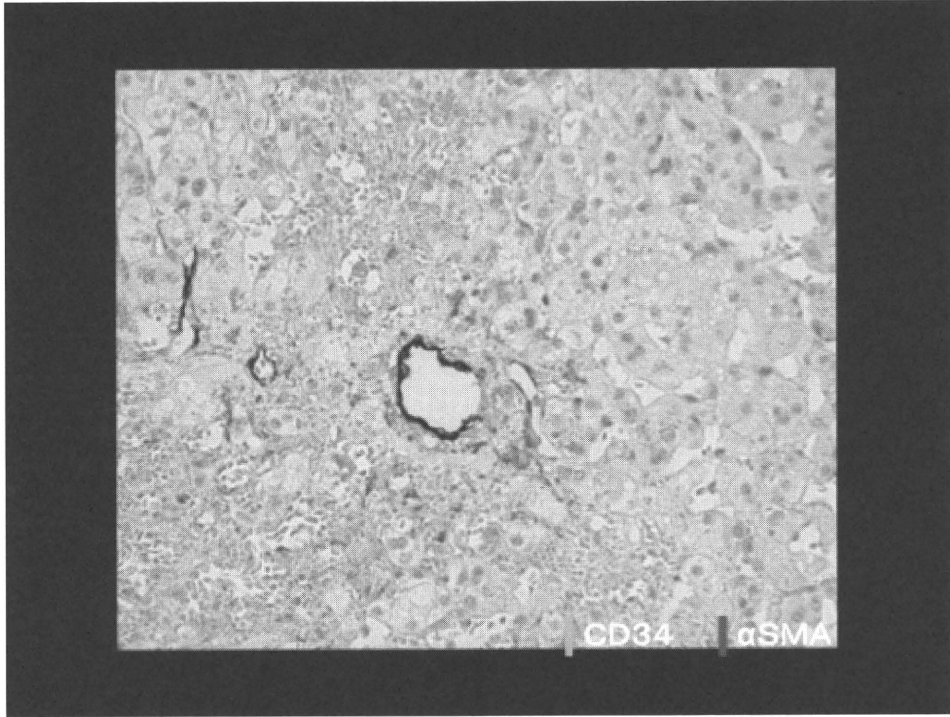


图 2-b CD34 +  $\alpha$ SMA 二重染色

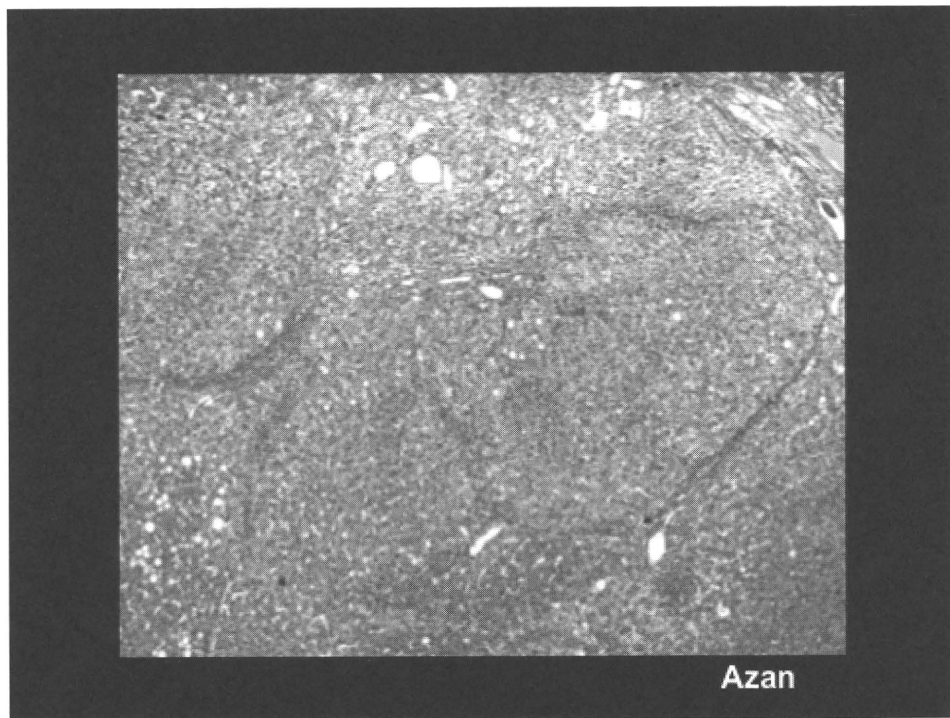


图 3-a 病例 5: 前肝硬化



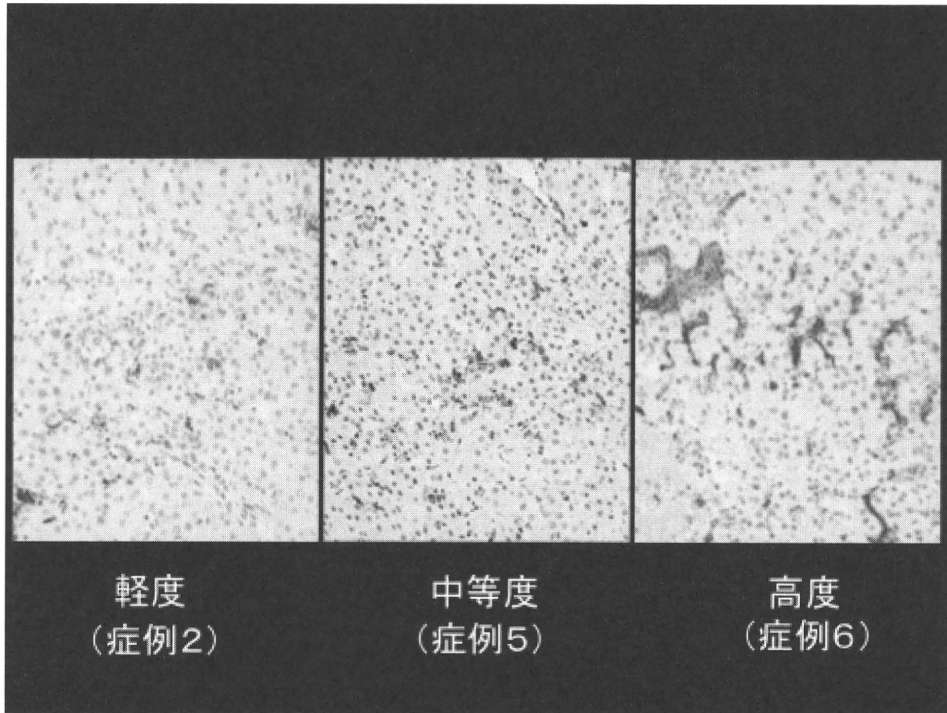


図5 肝組織内の血小板(CD41)の沈着

# 門脈血栓症における血栓画像の短期経過での変化に関する検討 —抗凝固療法の効果との関連について

研究分担者 松谷 正一（千葉県立保健医療大学教授）

## 研究要旨

門脈血栓の制御は門脈血行異常症の発症予防や病態進展の防止に極めて重要である。本研究では門脈血栓に対する抗凝固療法の治療効果に関連した病態について検討を行った。腹部の炎症性疾患を背景に発症した門脈血栓症例で血栓の超音波画像の検討を行ったところ、血栓周囲の血流残存例では抗凝固療法による血栓縮小・消失効果がみられた。また血栓のエコー輝度と治療効果には関連がみられ、治療不応性血栓は治療効果のあった血栓に比べてエコー輝度が低い、特異な像を呈していた。抗凝固療法の治療効果に関連した病態の検討や不応例への対策は門脈血行異常症の予後改善に重要と考えられる。

## 共同研究者

水本英明（船橋市立医療センター消化器内科）

小林照宗（船橋市立医療センター消化器内科）

## A. 研究目的

門脈血行異常症では発症から病態の形成、進展にいたるまで様々な臨床時相で門脈血栓の形成が深く関わっている。特に門脈血行異常症の発症要因として、成人における肝外門脈閉塞症（EHO）では広範囲な急性門脈血栓症からの移行例が経験される<sup>1)</sup>。そのため門脈血栓症に対する初期治療の効果はEHOの発症予防の観点からも重要と考えられる。しかし門脈血栓症の初期治療効果については不明な点が多く、抗凝固療法など治療法の効果と意義についての評価が求められる。そこで本研究では比較的急性期から抗凝固療法を行った門脈血栓症例において血栓画像の継時的な変化を観察することにより、画像所見からみた抗凝固療法の治療効果に関連した病態についての検討を行った。

## B. 研究方法

対象は肝疾患や門脈圧亢進症の既往をもたない門脈血栓症5症例である。基礎疾患ならびに臨床所見については表1に示したが、いずれも炎症性消化器疾患の急性期に門脈血栓を合併した症例であった。

対象例での血液凝固関連因子については1例で血漿プロテインCの低下がみられたが他の例では血漿アンチトロンビンⅢ、プロテインC値ならびにループスアンチコアグラントに異常はみられなかった（表2）。また血栓診断時の血漿D-ダイマー値は

表1 対象例の臨床所見

基礎疾患	年齢	症候	門脈血栓部位	抗凝固療法開始日
胆のう炎	54	高熱、腹痛	右枝	5日
胆管炎	54	高熱、腹痛	右枝	1日
急性膵炎	31	腹痛	門脈幹	2日
潰瘍性大腸炎	53	肝機能異常	左右枝	6日
虚血性大腸炎	52	肝機能異常	左右枝	3日

表2 血栓診断時の血液凝固関連臨床検査値

基礎疾患	D-DIMER	FDP	ATIII	PC	LAC	PT	CRP
胆のう炎		2.8	97	69	N	73	4.4
胆管炎	6.5	10.4	99	33	N	86	23.5
膵炎	10.6	19.4	79	82	N	102	26.7
潰瘍性大腸炎	14.2	11.2	105	126	N	82	0.4
虚血性大腸炎	1.6	2.9	106	98	N	93	3.0

D-DIMER  $\mu\text{g/ml}$  FDP  $\mu\text{g/ml}$  ATIII % PC % LAC N:negative PT % CRP mg/dl

測定例4例全例で上昇がみられたが測定値は軽度から高度上昇まで様々であった(表2)。抗凝固療法はまずヘパリン(未分画)より開始し、1-2週後にワルファリンに変更した。またワルファリン量はINR2.0前後を目標に使用した。血栓症の診断は超音波を用いて行い、血栓のB-モードならびにドプラ所見を継続的に検討した。なお対象例の血栓部位は門脈右枝2例、門脈左右枝2例、門脈幹1例であり、これら7ヶ所の血栓を検討対象とした。

### C. 研究結果

1. 抗凝固療法に伴った門脈血栓の変化について(図1) 抗凝固療法1週後の変化として、門脈幹の1例では血栓の消失がみられ、門脈右枝の血栓4例では2例で縮小、2例は不変であった。門脈左枝血栓は2例とも変化がみられなかった。その後の経過として、1週後で縮小がみられた門脈右枝血栓2例はいずれも消失したが、不変であった門脈右枝血栓2例、左枝血栓2例ではその後の変化はなく、抗凝固療法の効果はみられなかった。抗凝固療法による血栓消失率は7例中3例(42.9%)であった。

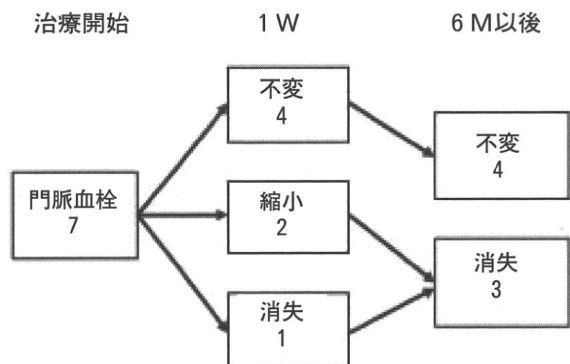


図1 抗凝固療法に伴った門脈血栓

### 2. 血栓画像と治療効果との関連について

血栓消失例3例ではいずれも血栓診断時の超音波ドプラにて血栓周囲に門脈血流が検出されたが、抗凝固療法が無効であった4例では血栓部やその末梢側には血流信号は検出されなかった。また血栓のエコー輝度は消失例と不変例で差がみられ、抗凝固療法が有効であった血栓では血栓のエコー輝度が周囲の肝実質と同等かやや高かったのに対し、抗凝固療法が無効であった血栓はいずれも周囲の肝実質よりも低いエコー輝度を示した(図2、3)。

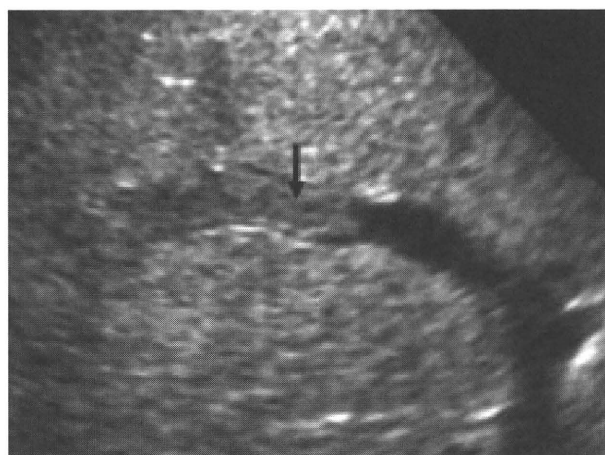


図2 抗凝固療法が有効であった門脈血栓(矢印)

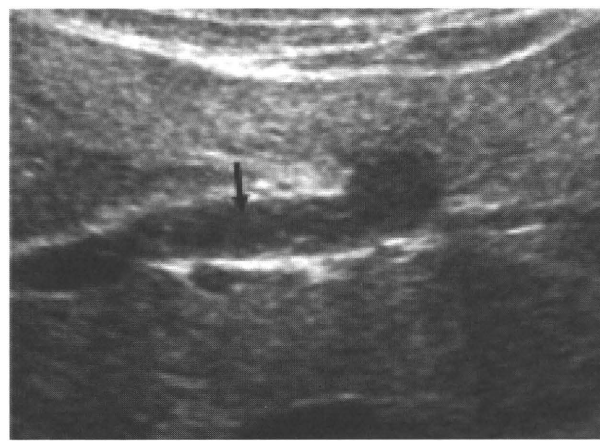


図3 抗凝固療法が不応であった門脈血栓(矢印)

なお抗凝固療法不応血栓で、初回診断時は肝臓とほぼ同等のエコー輝度であった血栓が6日後の抗凝固療法開始時には肝実質より低エコーの血栓に変化した例が経験された(図4)。経過中で、これらの低エコー化血栓のみが存在する時期には血漿D-ダイマーやFDP値は正常範囲内となっていた。

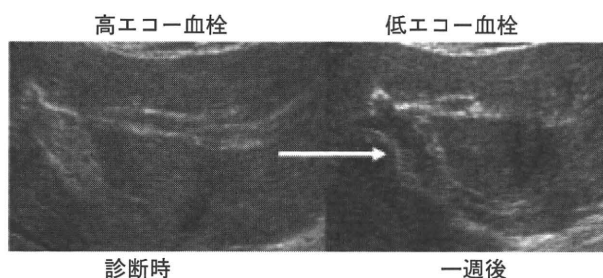


図4 門脈血栓(矢印)におけるエコー輝度の変化

### 3. 抗凝固療法不応血栓の画像経過について(図5)

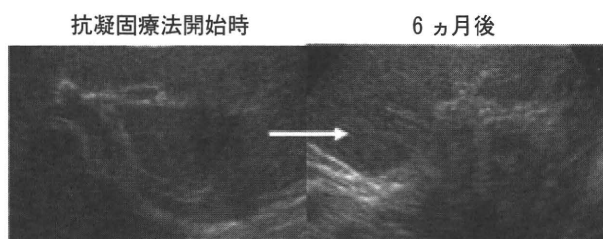


図5 抗凝固療法不応であった低エコー血栓の経過

抗凝固療法が無効であった血栓は、いずれも6ヶ月以上の経過後は超音波画像上血管構造が消失し、血流信号に乏しい帯状の高エコー帯へと変化した(図5)。また同部では求肝性の門脈側副血行路を示唆する海綿状変化は超音波画像上観察されなかった。

## D. 考 察

門脈血栓の治療は門脈血行異常症の発症や病態の進展を防ぐ点から重要である。特に広範囲な門脈血栓では臨床事象も重篤になりやすいことや、長期的には肝外門脈閉塞症として高度な門脈血行異常へ移行する危険があることから、十分な血栓治療効果が求められる。門脈血栓に対する治療法としては抗凝固薬や血栓溶解薬を用いた薬物治療やカテーテル手技を応用して血栓除去や血栓の溶解を期待するIVR治療がある。これらの治療法のなかでは安全性や簡便性などから抗凝固療法が基本的な治療法となることが多い<sup>2</sup>。しかし門脈血栓例では抗凝固療法によりどの程度の血栓治療効果が得られるのかは不明な点が少なくない。これまでの報告をみると血

栓の消失や縮小が得られた例は約30-90%と報告により差がみられる<sup>3-7</sup>。このような差の背景として、門脈血栓例では診断時期が急性例から比較的慢性例まで幅広く分布していることから治療開始時期が一定ではないこと、また症例ごとに血栓量の差もみられることも治療効果に関連したのではないかと推察される。しかし、このような背景をふまえて対象例での治療成績をみると、今回の検討例では比較的早期に治療を開始したこと、血液過凝固性の背景は少なかったこと、基礎疾患は比較的制御されていたことから抗凝固療法の治療条件としては比較的良好であったにもかかわらず血栓の消失効果がみられたのは半数以下と比較的低率であり、この治療成績は現時点における抗凝固療法の限界を示唆しているものとも考えられる。このような抗凝固療法の治療効果に関連する因子は多岐にわたることが考えられるが、今回は血栓画像からみた抗凝固療法の効果について検討を試みた。今回の検討から血栓が門脈枝を完全に閉塞している状態では、抗凝固療法の効果は見られず門脈枝の潰れた状態に移行した。このことは血流が途絶している場合には血栓の縮小や消失につながるような線溶機序が血栓におよばないことが推測される。実際に対象例では門脈の構造が残存し血栓画像が認められる時期でフィブリン分解産物であるD-ダイマーやFDP値は低下していたことから、線溶反応が活動状態にないことが示唆される。また、このような抗凝固療法不応性血栓では、超音波画像上血栓のエコー輝度が低いことが特徴であった。血栓の超音波画像は形成されてからの時間経過により差がみられ、急性期から慢性期になるに従ってエコー輝度が上昇するものと考えられている<sup>8</sup>。門脈血栓においても通常は肝実質エコーと同等か、やや高いエコー輝度として検出されることが多く、急性例ではこれよりもエコー輝度が低いことが報告されている<sup>9,10</sup>。しかし、対象例では診断時の血栓は肝実質エコーと同等であったものが短期間に低エコーに変化していたことから、対象例の低エコー血栓は、急性期にみられるエコー輝度の低い血栓とは質的に異なる状態を反映しているのではと推察される。このような血流信号の乏しい低エコー化血栓は