

「門脈血栓に対する Danaparoid Sodium の有用性に関する検討」

研究分担者 國分 茂博（順天堂大学医学部附属練馬病院消化器内科先任准教授）

研究要旨

以前の AT-Ⅲでの経験を踏まえ、6ヶ月前の画像診断では認めない、肝硬変症に生じた門脈血栓10例（肝癌合併9例）に対し、Danaparoid Naによる血栓溶解療法を行った。1250単位を12時間ごとに静注。直前の AT-Ⅲが50%以下の4症例では、ATⅢ製剤1500単位/日を5日間併用。FDP値、D-Dimerの正常化或いは著明な低下をもって治療終了とした。10例の門脈血栓に対する Danaparoid Naの平均投与日数は11.5日、治療効果はCR 8例、NC 2例と奏効率は80%。FDPは全例で低下、D-Dimerもほぼ全例で低下し、門脈血栓溶解療法中の確実な指標と成り得るものと考えられた。また投与中、投与後に消化管出血など抗凝固療法に伴う合併症は認めず、食道胃静脈瘤保有7例でも破裂は1例もなかった。従って高選択的抗活性化第X因子阻害作用の増強作用を有し、出血リスクの低減を図れる Danaparoid Sodiumを用いる本法は肝硬変における門脈血栓に対し、有用性が高いと思われた。

研究協力者

中寺 英介（順天堂大学附属練馬病院消化器内科）

山形 寿人（順天堂大学附属消化器内科）

青山 友則（順天堂大学附属消化器内科）

大久保裕直（順天堂大学附属練馬病院消化器内科）

宮崎 招久（順天堂大学附属練馬病院消化器内科）

A. 研究目的

肝硬変症では、門脈血栓症が惹起されやすい背景が備えられている。それには大きく分けて三つの要因がある。一つは消化管粘膜の透過性亢進である。以前より肝硬変症では Bacterial Translocation が起こりやすい環境にあり、経門脈的な LPS 流入も生じやすく、それによって類洞内皮障害に至ることも知られてきた。二番目は、本研究班でも検討された、主に欧米でから発した門脈圧亢進に伴う門脈血流うっ滞（Sluggish Blood Flow）による血管内の凝固促進である。この機序は欧米での門脈血栓

の主座とされてきたが、本邦では必ずしもこれが最も強い要因であるとは確認されなかった（主座とはされては来なかった）。そして三番目は、肝硬変における AT-Ⅲの合成低下である。古くは Heparin-cofactor とされてきたこの物質は、肝硬変の進行に伴い予備能とともに低下してきていることは事実であり、門脈血栓を生じる要因と成り得ることは容易に想定され、我々は以前からこの AT-Ⅲによる補充療法で、門脈血栓の溶解療法を行い成果を報告してきた。

これに加え、近年では、高選択的抗活性化第X因子阻害作用の増強作用を有し、出血リスクの低減を図れる Danaparoid Na(商品名：オルガラン)が門脈血栓に有用であるとする報告が本邦で多くみられる。

そこで我々は、AT-Ⅲでの経験を踏まえ、肝硬変症に生じた門脈血栓に対し、Danaparoid Naによる血栓溶解療法を行ったので、その結果につき報告する。

B. 研究方法

対 象：

6ヶ月前の画像診断にて、門脈血栓を認めない肝硬変症10例(肝癌合併9例)〈成 因:HCV4例,HBV 2例,Alcohol 3例,非B 非C非Alcohol 1例〉。男性9例、女性1例。年齢56~74才(平均63.3才)。前治療:EIS 2例、RFA 4例、SBP 1例、なし3例。

方 法：

全例で事前の造影超音波とMD-CTを行い、門脈血栓を診断。特に肝癌合併例では腫瘍塞栓との鑑別のため、血栓内に早期相での造影像が得られないことを確認した。Danaparoid sodiumの投与法は1250単位を12時間ごとに週6日間静注。治療開始前のAT-Ⅲが50%以下の4症例では、ATⅢ製剤1500単位/日を5日間併用。FDP値、D-Dimerの正常化或いは著明な低下をもって治療中止・終了の目安とした。効果判定は治療前後のMD-CT Axial像における血栓部血管最大断面における血栓部の縮小率から、完全消失をCR、25%以上をPR、25%未満をNCとした(図1)。

C. 研究結果

10例の門脈血栓に対するDanaparoid Naの平均投与日数は11.5日であった。治療効果は、CR 8例、NC 2例であり、奏効率は80%と高率であった。また図2に示す如くFDPは全例で低下、D-Dimerもほぼ全例で低下し、門脈血栓溶解療法中の確実な指標と成り得るものと考えられた。またDanaparoid Na投与中、投与後に消化管出血など抗凝固療法に伴う合併症は認めなかった。食道胃静脈瘤保有7例においても破裂は1例もなかった。門脈血栓溶解後の再燃は2例で見られた。内1例は肝右葉切除後、もう一例はChild-Pugh GradeCの難治性腹水例であった。(図2・図3)

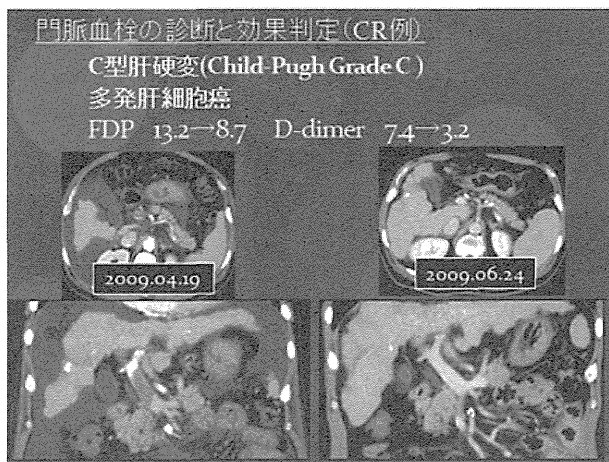


図1 MD-CT(上段Axial,下段Coronal)

門脈血栓症に対するDanaparoid sodiumの効果

症例	年齢・性	肝硬変成 因	H C C	前治療	AT-Ⅲ製 剤	効果	投与日数	再燃
A	74 F	不明	+	EIS	-	治癒	9	-
B	61 M	HBV	+	なし	+	不変	13	-
C	59 M	HCV	+	SBP	+	不変	11	-
D	62 M	alcohol	+	EIS	-	治癒	12	+
E	61 M	HCV	+	RFA	-	治癒	8	-
F	60 M	HCV	+	なし	-	治癒	17	+
G	66 M	alcohol	+	RFA	-	治癒	15	-
H	71 M	alcohol	+	RFA	+	治癒	11	-
I	56 M	HCV	+	RFA	-	治癒	5	-
J	58 M	alcohol	-	なし	-	治癒	14	-
	63.3	B/C/Alc	+/4/4	EIS/RFA/A	+/5 /4/6	CR/PR/NC	8/0/2	1/1/5

図2 門脈血栓症例(n=10)の内訳

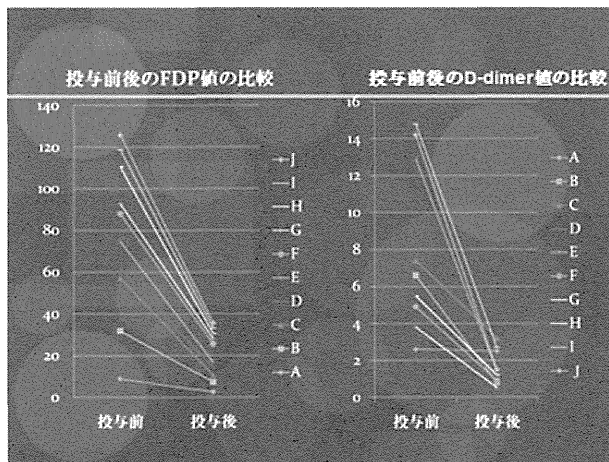


図3 投与前後のFDP値とD-Dimer値の比較

D. 考 察

近年本邦では、B-mode 超音波機器の精度向上、カラードプラ・パワードプラ装置に加えて造影超音波や、MD-CT の登場と中核病院への配備などから、肝硬変症の経過観察中の腹水出現・静脈瘤破裂時における画像診断により門脈血栓が診断される機会が増えてきた。特に MD-CT による Coronal 像の出現は、殊にその診断をより容易にした。

血小板や PT などの凝固因子が低下している肝硬変症では、門脈血栓の治療に際して臨床の現場では、可能な限り出血傾向の乏しい薬剤を用いたい。そのような観点から最も適していたのは、安全かつ効果的な AT-III 製剤であった。古くは Heparin co-factor と呼ばれていたこの物質は、進行する血栓生成の抑制のみならず、内因性の局所線溶能を賦活し、間接的に血栓を溶解する作用を有する¹⁾。

肝硬変に伴う門脈血栓症では、しばしばアンチトロンビン III (AT-III) の低下を伴い、それが過凝固状態の一因となっているという理由から、抗血栓療法として AT-III 補充療法が行われてきた²⁾。

AT-III は単独でも抗血栓作用が報告されており、また出血を伴う合併症を危惧する必要がなく、食道胃静脈瘤を有する門脈血栓症に対しては使用しやすい³⁾。

近年はこれに加えやはり、他の血栓溶解剤に比し、出血傾向がより乏しいとされる Danaparoid Na (オルガラン) が本邦で用いられ、その有用性が報告されている^{4) - 6)}。

Danaparoid Na はブタ小腸粘膜由来のヘパラン硫酸を主体とした低分子ヘパリンノイドであり、ヘパリンや低分子ヘパリンに比し、より高い抗 Xa 活性を有するため出血を惹起しにくいとされている。即ち本剤は X a 因子の選択的阻害剤であり、血中半減期が約 20 時間と長く、投与方法も簡便であり 1 日 2 回の静脈内投与が可能であり、持続静注の必要がない。

この Danaparoid Na は、主として AT-III を介して、Xa 活性を抑制し、トロンビンの生成および活性を抑制して最終的にフィブリン形成を抑制する。

従って我々は、この機序を踏まえ、AT-III がかなり低下している状態では、Danaparoid Na の血栓溶解作用が十分には生かされないことを鑑み、今回の治療法の選択としては、AT-III が 50% 以下に低下している症例に対しては AT-III 製剤を併用し、Danaparoid Na を中心とした治療を行った。その結果は CR が 80% (8/10) であり、過去に行った AT-III 製剤単独療法 (n = 20) での CR 40% (8/20) , PR 35% (7/20) を上回る良好な成績が得られた。これは、Danaparoid Na が、AT-III を介した抗 Xa 活性上昇→トロンビン生成・活性抑制→フィブリン形成抑制という機序を踏まえたことに加え、6 か月以上前から存在する血栓に対しては AT-III 製剤は効果が得られない、という以前の検討から、本検討ではやや陳旧性の血栓保有例は除外されているという点も加味されている。ただ当時は造影超音波や Coronal CT は存在せず、現在のほうが血栓の残存も指摘しやすいという、精度が向上した効果判定を行っているという側面があるにも拘わらず CR 率が高かったのは事実である。また出血リスクに関しては 10 例中 7 例で食道胃静脈瘤を有していたにも関わらず、1 例も破裂はなく、本検討では安全性は担保されていたと考えられた。今後さらに症例を積み重ね、溶解効果と安全性の双方を確認していく必要がある。

E. 結 論

AT-III 50% 以下の症例には AT-III 製剤を併用する Danaparoid Na による門脈血栓溶解療法を 10 例の肝硬変症例に施行し、80% の CR が得られ、1 例も消化管出血は見られず、本法は有用性が高いと思われた。

F. 文 献

- 1) Schpper HG, Ten JW. : Antithrombin III transfusion in patient with hepatic cirrhosis. Brit J Haemato 52:25-33,1982

- 2) 高田雅博、國分茂博：門脈圧亢進症の病態と治療．治療 1999;81:235-242.
- 3) 松谷正一、小林照宗、水本英明：門脈血栓症の薬物治療．臨床消化器内科 2012;27:233-238.
- 4) 横田健太郎、ほか．ダナパロイドナトリウムが奏効した脾摘後門脈血栓症の1例．日本臨床外科学会雑誌 ;2005: 66 (4) : 899-903.
- 5) 首藤龍人、矢崎康幸、菅原謙二：門脈血栓症に対する Danaparoid Sodium の使用経験．日本門脈圧亢進症学会雑誌 2005;11 (2) : 171-173.
- 6) 首藤龍人、矢崎康幸、菅原謙二：Danaparoid sodium が著効した門脈・上腸間膜静脈血栓症の1例．日本消化器病学会雑誌 2007;104:205-212.
- 2) 奥脇裕介、國分茂博、小野弘二、日高 央、中澤貴秀、渋谷明隆、西元寺克禮：門脈血栓の画像と治療戦略に対する AT- III 製剤投与の有用性．第13回日本門脈圧亢進症学会総会．2006．東京．（日本門脈圧亢進症学会雑誌 12 (1) :47.
- 3) 奥脇裕介、小野弘二、日高 央、中澤貴秀、渋谷明隆、國分茂博、西元寺克禮：門脈血栓症に対する AT-III/ ダナパロイドナトリウム併用療法の有用性．第14回日本門脈圧亢進症学会総会．2007．別府．（日本門脈圧亢進症学会雑誌 13 (1) :54.）
- 4) 山形寿文、國分茂博、小宮山正恵、内山 明、大久保裕直、宮崎招久：AT III 製剤、ダナパロイド Na 併用療法が著効した出血リスクの高い門脈血栓症の一例、第16回日本門脈圧亢進症学会、2009年9月 郡山
- 5) 山形寿文、國分茂博、中村有香ほか：肝硬変症における門脈血栓溶解療法の有用性、第17回日本門脈圧亢進症学会、2010年9月 富山

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高田雅博、國分茂博：門脈圧亢進症の病態と治療、J.Therap.1999 ; 81:235-242
- 2) 國分茂博 ：門脈圧亢進症の病態と最新医療、日本消化器病学会誌 2008； 105：1588-1596
- 3) 奥脇裕介、國分茂博：門脈血栓、小原勝敏監修、編集村島直哉、國分茂博、近森文夫、食道胃静脈瘤、日本メディカルセンター、東京、2012

2. 学会発表

- 1) 奥脇裕介、國分茂博、小野弘二、日高 央、中澤貴秀、渋谷明隆、西元寺克禮：門脈血栓症に対する AT-III 製剤投与の有用性．第42回日本肝臓学会総会．2006．京都．（肝臓47(Suppl.1): A93.）

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

成人生体肝移植前後の食道静脈瘤の評価

研究分担者 川崎 誠治（順天堂大学肝胆膵外科教授）

研究要旨

成人生体肝移植前後での食道静脈瘤の変化を上部消化管内視鏡検査と経内視鏡的マイクロバスキュラードップラー血流計（Transendoscopic microvascular doppler sonography: EMDS）を用いて検討。対象は2003年9月～2012年8月までに施行した左葉グラフトを用いた成人生体肝移植47例のうち術前に食道静脈瘤が認められた30例中16例で検査を施行。移植前後の食道静脈瘤の内視鏡所見は、F2→F1が4例、F2→F0が4例、F1→F0が8例と全例で改善。移植前後の食道静脈瘤血流速度は移植前 8.8 ± 3.6 cm / 秒から移植後 0.9 ± 1.16 cm / 秒 ($p < 0.0001$) と有意に低下。胃静脈瘤は5例に認められたが4例で改善が認められた。1例でF1→F1と変化が認められなかった。左葉グラフトを用いた成人生体移植直後には一時的にはgraft hyperperfusionとなっていると推定されるが、退院後の食道静脈瘤は全例改善しており、胃静脈瘤も1例以外は改善傾向を示し、グラフトが小さくても術後長期的には門脈圧が低下して側副血行路への血流が減少することが示された。

研究協力者

石崎 陽一（順天堂大学肝胆膵外科）

小西奈々美（順天堂大学肝胆膵外科）

A. 研究目的

近年、生体肝移植は末期肝硬変症に対する治療法の一つとして確立されてきたが、移植後の胃食道静脈瘤の変化に関する検討は少ない。今回、生体肝移植術前後に上部消化管内視鏡検査とともに経内視鏡的マイクロバスキュラードップラー血流計（Transendoscopic microvascular doppler sonography: EMDS）による食道静脈瘤血流速度測定を施行し、静脈瘤の変化に関して検討した。

B. 研究方法

2003年7月から2012年8月までに施行した生体肝移植61例のうち、成人生体肝移47例中、移植直前に胃食道静脈瘤が認められた症例は30例で、この

うち移植前後で上部消化管内視鏡およびEMDSを施行し得た16例を対象とした。グラフトには全例尾状葉を含まない、左葉グラフトを用いた。また、過小グラフト症候群防止のための脾臓摘出術、門脈大循環シャント等の門脈血流調節は施行していない。

C. 研究結果

症例は男性5例、女性11例、年齢22-66歳（中央値 54.5歳）、原疾患はAlagille症候群1例、原発性胆汁性胆管炎4例、肝硬変11例であった。グラフト重量は350-690g（中央値425g）、グラフト/レシピエント標準肝容積比（GV/SV）は、34.2-53.9%（中央値 40.1%）、グラト重量/レシピエント体重（GRWR）は、0.6-1.2（中央値 0.82）であった。内視鏡観察時期は移植後平均234.5日であった。移植前後の食道静脈瘤の内視鏡所見は、F2→F1が4例、F2→F0が4例、F1→F0が8例と全例で改善した（図1）。

移植前後のEMDSによる食道静脈瘤血流速度は、移植前 8.8 ± 3.6 cm / 秒から移植後 0.9 ± 1.16 cm / 秒

($p < 0.0001$) と有意に低下した (図 2)。

また、移植前に胃静脈瘤が認められたのは 5 例で、移植前後の胃静脈瘤の内視鏡所見は F2→F1 および F3→F1 と改善傾向が認められた症例が 3 例であり (図 3)、2 例は F1→F1、F2→F2 と改善が認められなかった。移植前後の EMDS による胃静脈瘤血流速度は 4 例で測定し、それぞれ、6→4 cm / 秒、25→25 cm / 秒、2→0 cm / 秒、20→0 cm / 秒であった。移植後胃静脈瘤の改善が認められなかった 2 例のうち、1 例は移植後 2 年経過しても F1→F1 と改善が認められず、もう 1 例は移植後 4 年で F2→F1、EMDS にて 25→6 cm / 秒と改善傾向が認められた。術後血管系の合併症は 1 例で肝円索の固定不全によりグラフトの偏位をきたし、これにより肝静脈がねじれ Outflow block を来し再手術を要したが、術後門脈血栓、胆管および門脈吻合部狭窄などの合併症は認められなかった。

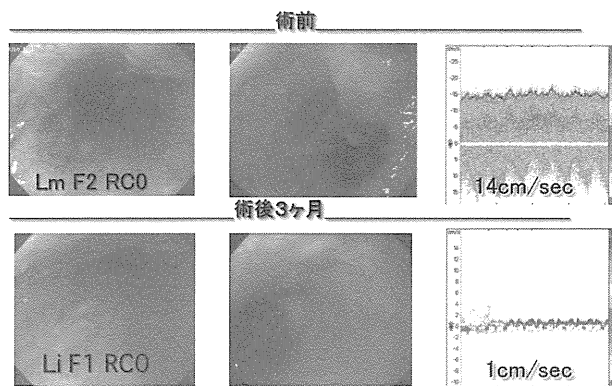


図 1 移植前後における食道静脈瘤の内視鏡所見と血流速度の変化

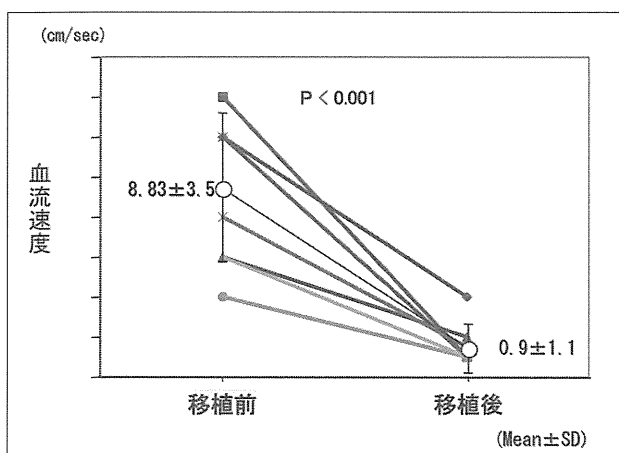


図 2 EMDSによる食道静脈瘤血流速度の変化

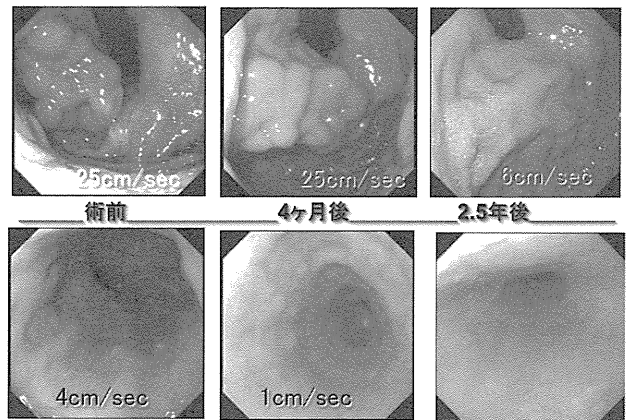


図 3 移植前後の胃静脈瘤の内視鏡所見と血流速度の変化

D. 考 察

胃食道静脈瘤は肝硬変に伴う門脈圧亢進症による合併症の一つである。また、生体肝移植は末期肝硬変症に対する確立した治療方法であり、移植前後の門脈圧については、硬変肝から正常肝へ置き換えられることにより低下することが予想され、食道静脈瘤に対する根治療法であると考えられる。当科では、ドナーの安全を第一に考慮し、左葉グラフトを用いており、グラフトの大きさを評価する指標として、GV/SV が 30% 以上であることを移植適応の基準としているため、移植直後には一時的には graft hyperperfusion となっているが、退院約 1 年後の食道静脈瘤は全例改善しており、胃静脈瘤も 1 例以外は改善傾向を示し、グラフトが小さくても術後長期的には門脈圧が低下して側副血行路への血流が減少すると考えられた。

E. 結 論

左葉グラフトを用いた成人生体肝移植により食道・胃静脈瘤は改善し、静脈瘤の血流速度の低下が確認された。

F. 文 献

Yoshida N, Ohta S, Fukasawa M, Beppu T, Futagawa S. Evaluation of a non-shunting

operation by measurement of the blood flow velocity using transendoscopic microvascular doppler sonography for esophageal and gastric varices. Hepatolo Res. 24:60:2002

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Omori S, Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, Imamura H, Yamataka A, Kawasaki S. Direct measurement of hepatic blood flow during living donor liver transplantation in children. J Pediat Surg. 45:545-8, 2010
- 2) Konishi N, Ishizaki Y, Sugo H, Yoshimoto J, Miwa K, Kawasaki S. Impact of a left lobe graft without modulation of portal flow in adult-to-adult living donor liver transplantation. Am J Transpl. 18:170-4, 2008
- 3) Ishizaki Y, Kawasaki S, Yoshimoto J, Sugo H, Fujiwara N, Imamura H, et al. Left lobe adult-to-adult living donor liver transplantation: Should portal inflow modulation be added? Liver Transpl. 18:305-14, 2012.
- 4) 石崎陽一、川崎誠治. 肝移植の現況. Annual Review 2013. 林 紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川徹編. 中外医学社
- 5) 石崎陽一、川崎誠治. 過小グラフト症候群. 生体肝移植 難渋例への挑戦. 北島政樹、田尻孝編. 22-24, 2012.

2. 学会発表

- 1) 小西奈々美、石崎陽一、野村良平、森岡健介、吉本次郎、藤原典子、須郷広之、今村 宏、川崎誠治: 生体肝移植前後の食道静脈瘤の評価. 第22回日本肝胆膵外科学会学術集会 2010. 5. 26. 仙台
- 2) 小西奈々美、石崎陽一、野村良平、森岡健介、吉本次郎、藤原典子、須郷広之、今村宏、川崎誠治: 生体肝移植前後の食道静脈瘤の評価. 第46回日本肝臓学会総会 2010. 5. 27. 山形
- 3) 小西奈々美、石崎陽一、野村良平、森岡健介、吉本次郎、藤原典子、須郷広之、今村 宏、川崎誠治: 生体肝移植前後の食道静脈瘤の評価. 第17回日本門脈圧亢進症学会総会 2010. 9. 10. 富山
- 4) 石崎陽一、川崎誠治. 左葉グラフトにおける small for size syndrome の対策. 第29回日本肝移植研究会. 2011. 7. 23 仙台

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

門脈血行異常症に対する治療のエビデンス 2： 肝外門脈閉塞症とバッド・キアリ症候群について

研究分担者 北野 正剛（大分大学長）

研究要旨

本研究班は2007年に門脈血行異常症の診断と治療のガイドラインを公表している。今回、肝外門脈閉塞症（EHO）とバッド・キアリ症候群（BCS）について治療のエビデンスについて文献を用いて再検討した。また各々の文献のエビデンスレベルについても言及した。EHOの食道静脈瘤の主な治療は内視鏡的治療であり（エビデンスレベルV）、内視鏡的静脈瘤結紮術が内視鏡的硬化療法より良好な成績を示した（エビデンスレベルII）。BCSは血管形成、門脈減圧、肝移植などの良好な成績が示されていたが（エビデンスレベルV）、食道静脈瘤に対する治療法はほとんど示されていなかった。したがって、BCSについては、症状の食道静脈瘤よりも、まずは血管形成や門脈減圧により重きをおいて治療すべきであると思われた（レベルVI）。いずれの知見も今後の治療ガイドライン改訂に役立つものと考えられた。

研究協力者

太田 正之（大分大学第一外科）
川野雄一郎（大分大学第一外科）
川崎 貴秀（大分大学第一外科）

A. 研究目的

本研究班はその前身のものを含めると35年が経過した。その間に食道胃静脈瘤の治療法は手術療法から内視鏡的治療に大きく変化した。また本研究班からは、1987年に門脈血行異常症の診断の手引き、1990年に治療指針、2001年に重症度分類、2007年には診断と治療のガイドラインが発表されている。

今回、肝外門脈閉塞症（EHO）とバッド・キアリ症候群（BCS）について治療のエビデンスについて再検討したので報告する。

B. 研究方法

本研究会から2007年に発表された門脈血行異常症の治療ガイドラインの抜粋を表1に示す。このようにまずは門脈血行異常症によって生じる、門脈圧

亢進症の症候に対する治療が中心となる。食道・胃静脈瘤に対しては、内視鏡的治療、IVRや手術療法が行われる。またBCSの治療では、肝静脈や下大静脈の閉塞・狭窄部位に対する治療も行うとされている。そこで今回EHOについて、

- (1) 食道静脈瘤に対する治療法の比較、
- (2) 食道静脈瘤に対する内視鏡的治療の比較、さらにBCSについて、
- (3) 治療方法と治療指針、
- (4) 予後因子について文献を用いて検討した。なお胃静脈瘤についてはデータが少なく、今回も検討しなかった。

文献は本研究班の過去の研究報告書ならびにPubMedないしは医中誌WEBで検索した。検索キーワードについては、

- (1) (extrahepatic portal obstruction or prehepatic portal obstruction) and varices、(extrahepatic portal obstruction or prehepatic portal obstruction) and endoscopic and surgery、(extrahepatic portal obstruction or prehepatic portal obstruction) and prognosis、肝外門脈閉塞症

- × 静脈瘤、肝外門脈閉塞症×予後、
- (2) (extrahepatic portal obstruction or prehepatic portal obstruction) and varices and randomized、肝外門脈閉塞症×静脈瘤、
- (3) Budd-Chiari syndrome and varices、バッドキアリ症候群、Budd-Chiari 症候群×静脈瘤、
- (4) Budd-Chiari syndrome and prognosis、バッドキアリ症候群×予後、とした。

最近、エビデンスレベルの変更が行われているが、今回は前回の表2のエビデンスレベルを用いて、前回同様エビデンスレベルについても言及した。

表1 門脈血行異常症の治療ガイドライン (2007、抜粋)

それぞれの疾患によって生じる門脈圧亢進症の症候に対する治療が中心となる。バッド・キアリ症候群の治療では、閉塞・狭窄部位に対する治療も行う。

1. 食道・胃静脈瘤の治療ガイドライン
出血例については、内視鏡的治療で止血する。
未出血例では内視鏡的治療、血管内治療(B-RTO)や手術療法を考慮する。
2. 脾腫・脾機能亢進症の治療ガイドライン
巨脾の症状および高度の血球減少による出血傾向などの合併症がある場合には、部分的脾動脈塞栓術ないしは脾摘術を考慮する。
3. バッド・キアリ症候群の狭窄・閉塞部位に対する治療ガイドライン
肝静脈あるいは下大静脈の閉塞ないし狭窄に対しては、カテーテルや手術により開通術、拡張術やシャント術などを選択する。肝不全例に対しては移植を考慮する。

表2 エビデンスレベルについて

- I シスマティックレビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究による)
- V 記述研究(症例報告やケースシリーズ)による
- VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

C. 研究結果

(1) EHO の食道静脈瘤に対する治療法の比較

本研究班の平成10年のアンケート調査では、EHOは他の2疾患に比べ、予後が良いものの、内視鏡的治療を行った群の予後は手術群に比べ予後不良であった(レベルIV)¹⁾。しかし、平成18年のアンケート調査では、食道静脈瘤に対する主な治療法は内視鏡的治療であり、10年生存率93%であったことを考えると(レベルIV)²⁾、以前のアンケート調査では、肝機能不良なもののみ内視鏡的治療が行われた

偏りが考えられた。また海外では、EHOに対する門脈大循環シャント術の良好な成績も示されているものの(レベルV)³⁾、その報告の多数は内視鏡的治療であり、成人小児に関わらず、1990年代から内視鏡的治療が主に行われている(レベルV)^{4,5)}。

(2) EHO の食道静脈瘤に対する内視鏡的治療の比較

内視鏡的静脈瘤結紮術(EVL)と内視鏡的硬化療法(EIS)を比較する小児、成人それぞれ2つの無作為化比較試験が報告されており、EVLが有意に治療回数、再出血、重大合併症で良好であった(レベルII)^{6,7)}。さらに非無作為化の比較試験ながら、EVL+EISとEISの小児の比較もなされており、EVL+EISが治療回数、合併症で有意に良好であった(レベルIII)⁸⁾。したがってEHOの食道静脈瘤に対する第一選択の治療法はEVLと考えられた。

(3) BCS に対する治療と治療方針

BCSに対しては、IVRによる血管形成術、狭窄・閉塞部位に対する解除手術(直達手術)、門脈大循環シャント術、経皮的肝内門脈静脈シャント術(TIPS)、肝移植が行われており、それぞれ良好な成績が示されている(レベルV)⁹⁻¹³⁾。治療のほとんどは、BCSの原因の肝静脈や下大静脈に対する治療や門脈シャントの報告であり、食道静脈瘤に対する内視鏡的治療などの報告はほとんど認められない。実際に図1のような治療アルゴリズムを示した論文も複数認められる(レベルVI)¹⁴⁾。したがって、BCSについては症状としての食道・胃静脈瘤よりも、まずは狭窄・閉塞の解除や門脈減圧により重きをおいて治療すべきと思われた。

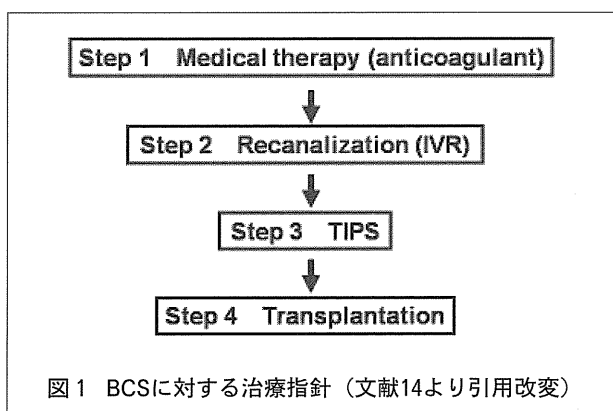


図1 BCSに対する治療指針(文献14より引用改変)

(4) BCSの予後因子

本研究班の平成10年のアンケート調査では、BCSは他の2疾患に比べ、予後が不良で、手術治療群と非手術群で予後に差を認めなかった(レベルIV)¹⁾。また本研究班の平成21年の臨床個人調査票による病状の悪化を予後因子とした解析では、新規申請時の腹水のみが有意な因子であった。その他、食道・胃静脈瘤、アルブミン減少やビリルビン異常と関連を認め、閉塞・狭窄に対する治療が逆の関連を認めた(レベルIV)¹⁵⁾。

海外からは複数の論文でBCSの予後因子の報告がなされており、Rotterdam BCSスコアなどの予後スコアも作成されている¹⁶⁾。その主な予後因子は、年齢、Child-Pugh、腹水、クレアチニン、ALTの下がりの悪いものであり、開腹門脈大循環シャントは必ずしも予後因子ではなかった(レベルV)^{12, 16-19)}。近年、海外ではTIPSによる門脈の減圧が広く行われており、5年肝移植不要率78%などの良好な成績も示されている(レベルV)¹²⁾。さらに肝移植を含めたBCS510例のグラフ不全ないしは死亡を予後因子とした解析では、腹部手術既往が予後悪化の因子であったが、TIPSは有意な予後因子ではなかった(レベルV)²⁰⁾。したがって肝移植前の門脈減圧治療には、開腹門脈大循環シャントより、図1のようにTIPSを行うべきと考えられた(レベルVI)¹⁴⁾。

D. 考 察

今回の検討により、成人EHOの食道静脈瘤に対してはEVLを主とした内視鏡的治療が行われるべきと考えられた。それに対し、わが国においては小児症例に対するEVLに異論があり、小児EHOの食道静脈瘤に対しては、状況に応じてEVLとEISを使い分けるべきと考えられた。またごく最近、小児EHOに対するmesoportalバイパス術(Rexシャント)が話題となっている。シャントにより門脈圧亢進症の症状の改善だけでなく、生理的な門脈血流により、成長に関連する因子の改善や成長の改善が報告されている^{21, 22)}。Rexシャントは1992年にde Ville de Goyetらが報告した新しい小児EHOに対

するシャント術式である²³⁾。彼ら自体も典型的な術式(内頸静脈を使用したバイパス)は20例の報告しかなかった²⁴⁾、他の施設からの報告のほとんどは2005年以降である。今後の大規模な成績報告に期待したい。

BCSについては今回の検討により、症状としての食道・胃静脈瘤よりも、まずは肝静脈や下大静脈の狭窄・閉塞の解除や門脈減圧により重きをおいて治療すべきであると、ガイドラインを改めるべきと考えられた。さらにBCSは段階を追って、治療方針を考えるべきであり、IVRによる血管形成→(直達術による血管形成)→TIPS→肝移植、が現在の方針と考えられた。ただしわが国ではTIPSが保険適応でなく、ほとんどの施設で施行されていない現状を考えると、直達術の適応がない肝静脈3枝の完全閉塞症例で、難治性腹水や肝機能不良を伴う場合には、直ちに肝移植を考慮すべきと考えられた。

E. 結 論

今回の検討項目の結果を表3にまとめた。高いエビデンスは限られているものの、今後の治療ガイドライン改訂に役立つものと考えられた。

表3 今回の検討のまとめ

1. EHOの食道静脈瘤治療の第一選択は内視鏡的治療(レベルV)、特に内視鏡的静脈瘤塞術(EVL)である(レベルII)。
2. BCSについては、症状としての食道胃静脈瘤よりも、まずは肝静脈・下大静脈の狭窄・閉塞の解除や門脈減圧により重きをおいて治療すべきである(レベルV・VI)。
3. BCSの予後因子は年齢、肝機能、クレアチニン、ALTの減少遅延などであり、腹部手術既往が予後悪化の報告はあるが、TIPSは予後悪化の因子ではない(レベルV)。

文 献

- 1) 二川俊二, 別府倫兄, 吉田範敏. 門脈血行異常症に対する各治療法の長期的な有効性に関するアンケート調査. 厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成10年度報告書, 51-4.
- 2) 橋爪 誠, 山口将平, 吉田大輔. 門脈血行異常

- 症の治療成績に関する全国調査. 厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成18年度報告書, 93-6.
- 3) Orloff MJ, Orloff MS, Rambotti M. Treatment of bleeding esophagogastric varices due to extrahepatic portal hypertension: results of portal-systemic shunts during 35 years. *J Pediatr Surg* 1994;29:142-51.
 - 4) Bhargava DK, Dasarathy S, Sundaram KR, et al. Efficacy of endoscopic sclerotherapy on long-term management of oesophageal varices: a comparative study of results in patients with cirrhosis of the liver, non-cirrhotic fibrosis (NCPF) and extrahepatic portal venous obstruction (EHO) . *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:471-5.
 - 5) Poddar U, Thapa BR, Singh K. Endoscopic sclerotherapy in children: experience with 257 cases of extrahepatic portal venous obstruction. *Gastrointest Endosc* 2003;57:683-6.
 - 6) Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for bleeding esophageal varices in children with extrahepatic portal venous obstruction. *Hepatology* 2002;36:666-72.
 - 7) Zargar SA, Javid G, Khan BA, et al. Endoscopic ligation vs. sclerotherapy in adults with extrahepatic portal venous obstruction: a prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2005;61:58-66.
 - 8) Poddar U, Bhatnagar S, Yachha SK. Endoscopic band ligation followed by sclerotherapy: is it superior to sclerotherapy in children with extrahepatic portal venous obstruction? *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:255-9.
 - 9) Li T, Zhai S, Pang Z, et al. Feasibility and midterm outcomes of percutaneous transhepatic balloon angioplasty for symptomatic Budd-Chiari syndrome secondary to hepatic venous obstruction. *J Vasc Surg* 2009;50:1079-84.
 - 10) 國吉幸男. 下大静脈閉塞症の外科治療: Budd-Chiari syndrome に対する外科治療の早期, 遠隔期成績. *静脈学* 2010;21:9-16.
 - 11) Orloff MJ, Isenberg JI, Wheeler HO, et al. Budd-Chiari syndrome revisited: 38 year's experience with surgical portal decompression. *J Gastrointest Surg* 2012;16:286-300.
 - 12) Garcia-Pagan JC, Heydtmann M, Raffa S, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008;135:808-15.
 - 13) Mentha G, Giostra E, Majno PE, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol* 2006;44:520-8.
 - 14) Plessier A, Sibert A, Consigny Y , et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006;44:1308-16.
 - 15) 廣田良夫, 大藤さところ, 村井陽子. Budd-Chiari 症候群の予後について—臨床調査個人票による解析—. 厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班平成21年度報告書, 42-7.
 - 16) Montano-Loza AJ, Tandon P, Kneteman N, et al. Rotterdam score predicts early mortality in Budd-Chiari syndrome, and surgical prolongs transplant-free survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1060-9.
 - 17) Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A, et al. Outcome of Budd-Chiari syndrome: a multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 1999;30:84-9.
 - 18) Rautou PE, Moucari R, Cazals-Hatem D, et al. Levels and initial course of serum alanine aminotransferase can predict outcome of patients with Budd-Chiari syndrome. *Clin*

Gastroenterol Hepatol 2009;7:1230-5.

- 19) Rautou PE, Moucari R, Escolono S, et al. Prognostic indeces for Budd-Chiari syndrome: valid for clinical studies but insufficient for individual management. Am J Gastroenterol 2009;104:1140-6.
- 20) Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, et al. Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a national registry analysis. Liver Transpl 2007;13:1285-94.
- 21) Stringer MD. Improved body mass index after mesenterico-portal bypass. Pediatr Surg Int 2007;23:539-43.
- 22) Poddar U, Borkar V. Management of extra hepatic portal venous obstruction (EHPVO): current strategies. Trop Gastroenterol 2011;32:94-102.
- 23) de Ville de Goyet J, Clapuyt P, Otte JB. Extrahilar mesenterico-left portal shunt to relieve extrahepatic portal hypertension after partial liver transplant. Transplantation 1992;53:231-2.
- 24) Sharif K, Mickiernan P, de Ville de Goyet J. Mesoportal bypass for extrahepatic portal vein obstruction in children: close to a cure for most! J Pediatr Surg 2010;45:272-6.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirashita T, Iwashita Y, Ohta M, Komori Y, Eguchi H, Yada K, Kitano S. Expression of matrix metalloproteinases -7 is unfavorable prognositic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. J Gastrointest Surg 2012;16 (4) :842-8.
- 2) 増田 崇, 太田正之, 北野正剛. 外科治療. 編

集:岡上武監, 米田正人, 江口有一郎, 角田圭雄, 中島 淳: 症例に学ぶ NASH/ NAFLD の診断と治療 - 臨床で役立つ症例 32, 89-91, 診断と治療社, 東京, 2012

- 3) 太田正之, 江口英利, 北野正剛. バルーンタンポナーデ法. 監修:小原勝敏, 鈴木博昭, 編集:村島直哉, 國分茂博, 近森文夫:食道・胃静脈瘤, 184-8, 日本メディカルセンター, 東京, 2012
- 4) 太田正之, 江口英利, 平下禎二郎, 川野雄一郎, 北野正剛. 門脈圧亢進症に対する外科治療と IVR: 外科治療. 臨床消化器内科 2012;27 (2) :191-6.
- 5) 川野雄一郎, 岩下幸雄, 矢田一宏, 佐々木淳, 太田正之, 北野正剛. 肝腫瘍生検が原因と考えられた肝細胞癌切除 8 年後の腹膜播種再発の 1 例. 日消外会誌 2012;45 (10) :1020-4.

2. 学会発表

- 1) 川野雄一郎, 江口英利, 小森陽子, 平下禎二郎, 増田 崇, 矢田一宏, 岩下幸雄, 太田正之, 北野正剛. 内視鏡的静脈瘤結紮術にて治療した直腸静脈瘤の 2 例. 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会 2012.5.12-14 東京, 一般演題 (ポスター).
- 2) 小森陽子, 太田正之, 川野雄一郎, 江口英利, 内田博喜, 矢田一宏, 岩下幸雄, 猪股雅史, 北野正剛. 腹腔鏡下に切除した脾原発炎症性偽腫瘍の 3 例. 第 67 回日本消化器外科学会総会 2012.7.18-20 富山, 一般演題.
- 3) 原貴生, 當寺ヶ盛学, 北野正剛. 肝肺症候群による高度低酸素血症を伴う上行結腸癌の手術経験. 第 67 回日本消化器外科学会総会 2012.7.18-20 富山, 研修医企画.
- 4) 太田正之, 江口英利, 矢田一宏, 岩下幸雄, 増田 崇, 川野雄一郎, 小森陽子, 北野正剛. 腹腔鏡下脾臓摘出術の手術時期による成績の検討と適応について. 第 67 回日本消化器外科学会総会 2012.7.18-20 富山, ワークショップ.
- 5) 太田正之, 江口英利, 川野雄一郎, 川崎貴秀, 北野正剛. 特発性門脈圧亢進症についてのエビデンスの検討. 第 19 回日本門脈圧亢進症学会総会 2012.9.7-8, 東京, 一般演題.

- 6) 江口英利, 太田正之, 川崎貴秀, 川野雄一郎, 北野正剛. 腹腔鏡下脾臓摘出術後、外来経過観察中に発症した門脈血栓症の1例. 第19回日本門脈圧亢進症学会総会 2012.9.7-8, 東京, 一般演題.
- 7) 川野雄一郎, 太田正之, 江口英利, 川崎貴秀, 北野正剛. 門脈圧亢進症ラット胃粘膜における adaptive cytoprotection 障害メカニズムについて. 第19回日本門脈圧亢進症学会総会 2012.9.7-8, 東京, 一般演題.
- 8) 川崎貴秀, 太田正之, 川野雄一郎, 江口英利, 北野正剛. 著明な門脈 - 大循環シャントを伴った肺高血圧症の1例. 第19回日本門脈圧亢進症学会総会 2012.9.7-8, 東京, 要望演題.

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

脾臓摘出後、長期の抗凝固療法が必要となった3例の検討

研究分担者 北野 正剛（大分大学長）

研究要旨

今回、脾臓摘出術後、長期の抗凝固療法が必要となった門脈血栓症の3症例を経験したので報告する。症例1：60歳代、男性。2年前よりC型肝硬変、食道胃静脈瘤に対し加療を行っていた。脾機能亢進症により血小板減少を認め、腹腔鏡下脾臓摘出術目的で入院、手術を施行した。術後4週間目の外来にて門脈臍部に血栓を認め、ワーファリン内服を開始した。以後血栓の改善と増悪を繰り返し、ワーファリン内服を継続している。症例2：50歳代、男性。幼少期にB型肝炎を発症し、IFN療法を行うも肝硬変に移行。食道静脈瘤に対し加療していた。MRIにて肝細胞癌を疑われ、脾機能亢進症による血小板減少を認め、腹腔鏡下脾臓摘出術ならびに肝細胞癌に対するマイクロ波焼灼療法目的で入院、手術施行した。術後6日目に門脈血栓を確認し、ヘパリン、AT-Ⅲ製剤投与を開始した。本症例においても血栓の改善と増悪を繰り返し、ワーファリンの内服を継続している。症例3：70歳代、女性。特発性門脈圧亢進症に伴う食道静脈瘤に対し、1994年に開腹下硬化療法を施行した。術後14年目に門脈臍部に血栓を認めた。ワーファリン内服を開始し、血栓の縮小を認めるも再度増悪、ワーファリンの内服を継続している。脾臓摘出術後の門脈血栓症例の中には、長期間の抗凝固療法を必要とする症例が存在すると思われた。

研究協力者

川崎 貴秀（大分大学第一外科）

太田 正之（大分大学第一外科）

川野雄一郎（大分大学第一外科）

現病歴：2年前よりC型肝硬変症、食道胃静脈瘤に対し内視鏡的硬化療法（EIS）、バルーン下逆行性経静脈的塞栓術（B-RTO）にて治療を行っていた。脾機能亢進症により血小板が $2.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ へと減少し、腹腔鏡下脾臓摘出術目的で入院となった。

既往歴：10年前 糖尿病

輸血歴：なし

生活歴：タバコ（－） アルコール（－）

血液検査所見：WBC $1,430 / \mu\text{l}$ 、PLT $2.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と汎血球減少を認めた。Alb 3.9g/dl、T-bill 0.3mg/dl、PT62%で肝性脳症、腹水貯留を認めず、Child-Pugh grade Aであった。

腹部CT検査所見：術前のCT検査では、肝硬変による肝萎縮、著明な脾臓の腫大とB-RTOの際のコイルを認めた。明らかな肝細胞癌や門脈血栓は認めず、術前のvolumetryで脾容積は $1,320\text{cm}^3$ であった（図1）。

A. はじめに

脾臓摘出後の門脈血栓症の頻度は脾腫を伴う症例で9-29%との報告があり¹⁾、比較的頻度の高い合併症である。今回、我々は、脾臓摘出術後、長期の抗凝固療法が必要となった門脈血栓症の3症例を経験したので報告する。

B. 症 例

症例1：60歳代 男性

主 訴：症状なし

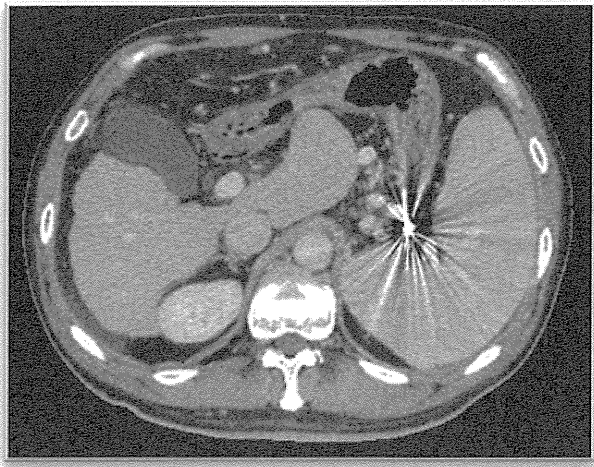


図1 症例1術前腹部造影CT

以上より、汎血球減少をきたしたC型肝硬変、脾機能亢進症に対して腹腔鏡補助下脾臓摘出術を施行した。上腹部正中に7cmの皮切をおき、ハンドアシスト下に脾臓摘出術を施行した。手術時間は6時間2分、出血量900ml、摘出脾重量710gであった。術後経過：術後1週間はヘパリン1万単位/日の予防的持続静注を行った。術後7日目の造影CTで門脈に血栓がないことを確認しヘパリン投与を終了した。術後4週間目の外来にて3日前から38°C台の発熱があった。術後 $13.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 程度へ増加していた血小板が $6.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ へ減少しており、造影CTを施行したところ、門脈臍部に血栓を認め、ワーファリン2mg/日の内服を開始した。術後5週間目の外来にて、再度39.2°Cの発熱のエピソードがありワーファリンを3mg/日へ増量した。術後3ヶ月目の造影CTでは血栓の縮小を認めたが、ワーファリン3mg/日を継続、術後5ヶ月のCTにて門脈血栓の改善を認めワーファリンを終了した。術後8ヶ月目の造影CTにて再度血栓の増悪を認め、ワーファリンを3mg/日で再開した。術後9ヶ月目の造影CTでは血栓の縮小を認め、ワーファリンは2.5mg/日に減量したところ術後1年のCTにて血栓の増悪を認めたため、ワーファリン3mg/日内服を継続している。PT-INRはおおむね1.3前後でコントロールしている(図2)。

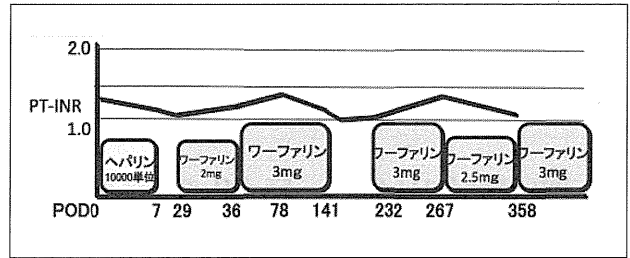


図2 症例1術後経過

症例2：50歳代 男性

主訴：症状なし

現病歴：幼少期にB型肝炎を発症し、IFN療法を行うも肝硬変に移行した。食道静脈瘤に対しEIS、EVL(内視鏡的静脈瘤結紮療法)にて治療した。MRIにて肝細胞癌を疑われ、脾機能亢進症による血小板減少を認めたため、腹腔鏡下脾臓摘出術ならびに肝細胞癌に対するマイクロ波焼灼療法目的で入院となった。

既往歴：特記事項なし

生活歴：タバコ(-) アルコール(-)

血液検査所見：WBC $1,110 / \mu\text{l}$ 、PLT $1.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と汎血球減少を認めた。Alb 3.4g/dl、T-bill 1.46mg/dl、PT 54.7%で肝性脳症なく、腹水貯留を認め、Child-Pugh grade Bであった。

腹部CT検査所見：術前のCT検査では、肝硬変による肝萎縮と、著明な脾臓の腫大、腹水貯留を認めた。門脈血栓は認めなかった。術前のvolumetryで脾容積は $1,700\text{cm}^3$ であった(図3)。

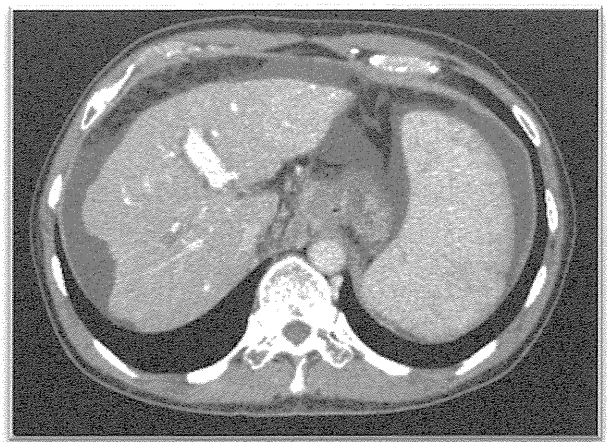


図3 症例2術前腹部造影CT

MRI検査所見：術前のMRIでは、肝S2/3レベルに10mm大の境界不明瞭なT2WI高信号を認めた。Dynamic studyの早期相では造影され、肝細胞相で周囲肝実質より低信号を呈しており、中-低分化型の肝細胞癌が疑われた。

以上より、脾機能亢進症を伴うB型肝硬変症および肝細胞癌に対し、上腹部正中に7cmの皮切をおきハンドアシスト下に腹腔鏡補助下脾臓摘出術およびマイクロ波焼灼療法を施行した。摘出脾重量は1,000gであった。

術後経過：術後1週間はヘパリン1万単位/日の予防的持続静注を行った。術後6日目採血にてFDPが3,083ng/mlへ上昇、造影CTで門脈血栓を確認した。AT-IIIが36%と低下しており、AT-III製剤を追加した。術後12日目の造影CTにて血栓の縮小を認め、ワーファリン(3mg/日→2mg/日)に変更し、術後17日目に自宅退院となった。以後外来にて経過観察を行っていたが、術後3ヶ月目の造影CTにて血栓の増大を認め、ワーファリンを2.5mg/日へ増量した。術後5ヶ月目の造影CTでは血栓の縮小を認めたが、ワーファリンは2.5mg/日で継続し、PT-INRはおおむね1.4から1.7でコントロールしている(図4)。

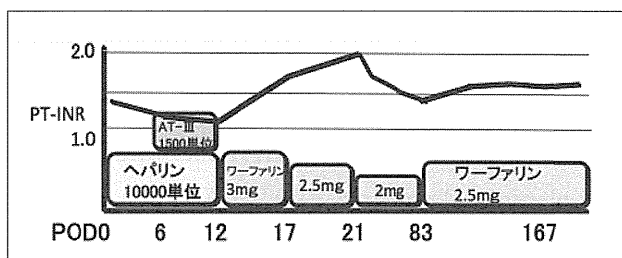


図4 症例2術後経過

症例3：70歳代 女性

主訴：症状なし

現病歴：特発性門脈圧亢進症に伴う食道静脈瘤に対し、1994年に開腹下硬化療法(脾臓摘出術を伴う)を施行し、フォローアップ中であった。術後14年目に門脈臍部に血栓を認めた。

既往歴：25歳時に虫垂切除術

生活歴：タバコ(-) アルコール(-)

血液検査所見：Alb 4.2g/dl、T-bill 0.99mg/dl、

PT 114%で肝性脳症、腹水なく、腹水貯留を認めなかった。AST 65.2 U/l、ALT 67.9 U/lと軽度の上昇を認めた。

経過：術後の造影CTでは門脈本幹に限局性の血栓を認めるのみであったが、術後14年後のCTにて門脈臍部に内腔をほぼ充満する門脈血栓を認め、外来にてワーファリン2mg/日の内服を開始した。血栓の縮小を認め、ワーファリンを1mg/日へ減量、血栓の縮小を確認しワーファリンを終了したところ、術後16年半のCTにて血栓の増悪を認め、ワーファリンを1mg/日で再開した。術後17年半のCTで血栓の増悪を認めたため、ワーファリンを2mg/日へ増量し、現在も継続中である。PT-INRは1.4前後でコントロールしている(図5)。

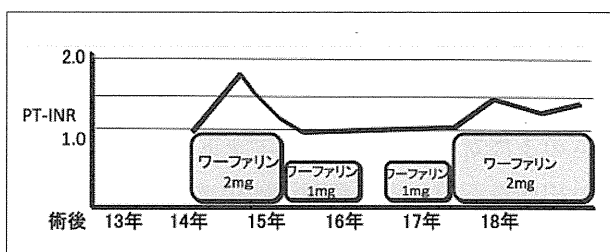


図5 症例3経過

C. 考察

門脈圧亢進症では、脾臓摘出術後や経過観察中に門脈血栓を合併することがある。特に脾臓摘出術後の門脈血栓症は重大な合併症の1つとされている。脾臓摘出術後の門脈血栓症のリスクファクターとして、現疾患としての特発性門脈圧亢進症の存在²⁾や、脾重量高値(1,000g以上)が挙げられる。

Hirashitaらは、特発性門脈圧亢進症に対し脾臓摘出術を施行した18症例の予後を検討した結果、特発性門脈圧亢進症患者は脾臓摘出術後に門脈血栓症が発生する率が高いが、消化管出血や予後とは関連しないことを示した³⁾。

また、脾臓摘出術後の門脈血栓、および抗凝固薬内服中止後の門脈血栓の出現に関する因子の多変量解析におけるリスクファクターとして、脾重量の高値(1,000g以上)が挙げられている⁴⁾。

門脈圧亢進症取り扱い規約によると、門脈血栓の治療法として、

- 1) 血中 AT-Ⅲ濃度の低下を認めた症例に対する AT-Ⅲ製剤投与
- 2) ワーファリンの経口投与
- 3) ウロキナーゼの経静脈投与
- 4) 経皮的肝内門脈静脈シャント術 (TIPS) が挙げられている。

Kawanakaらは、肝硬変症例での脾臓摘出術後の門脈血栓は AT-Ⅲ製剤の予防的投与により減少することを報告した⁵⁾。

また近年、低分子ヘパリンノイドであるダナパロイドナトリウム (オルガラン®) を門脈血栓症に対して使用した報告を散見する。ダナパロイドナトリウムは、主として AT-Ⅲを介して Xa 活性を抑制することによりトロンビン生成を抑制する薬剤である。抗 Xa/抗トロンビン活性比はヘパリンナトリウムの 1 に対し、ダナパロイドナトリウムは 22.6 であり出血を惹起せずに凝固活性化ポテンシャルを効率よく減少させることができる⁶⁾。

欧米では門脈血栓などを含む深部静脈血栓症の予防に対し承認されており、良好な成績を示しているが、本邦では DIC のみを適応とし承認されており、保険適応外となる⁷⁾。

また、合成第 Xa 因子阻害剤であるフォンダパリヌクスナトリウム (アリクストラ®) が腹部手術の血栓予防の適応で承認されている。ただし、これらの薬剤は AT-Ⅲ存在下で第 Xa 因子を阻害することにより抗凝固作用を示すため、AT-Ⅲの値をよくモニターし、必要に応じて AT-Ⅲ製剤を加えることが必要である⁸⁾。

当科では、肝硬変に対する脾臓摘出術後は 1 週間ヘパリン 1 万単位/日の持続静注を行い、AT-Ⅲ低値であれば、AT-Ⅲ製剤の投与も併行して投与している。1 週間後に造影 CT を施行し、血栓を認めなければヘパリンの投与を終了しているが、今回報告した症例のように門脈血栓が改善、増悪を繰り返す症例が存在し、定期的なフォローアップとともに長期間の抗凝固療法が必要となる症例も存在する。

D. 結 論

脾臓摘出術後、長期の抗凝固療法が必要となった門脈血栓症の 3 症例を経験した。脾臓摘出術後の門脈血栓症例の中には、長期間の抗凝固療法を必要とする症例が存在すると思われた。

文 献

- 1) 緒方俊郎, 鹿毛政義.
肝硬変に対する脾摘を再考する—その変遷と功罪—. 肝臓 2010;51:205-18.
- 2) 太田正之, 北野正剛.
特発性門脈圧亢進症における脾臓摘出術直後の門脈血栓症. 日門亢会誌 2003;9:250-2.
- 3) Hirashita T, Ohta M, Kai S, et al.
Implications of Portal Vein Thrombosis After Splenectomy for Patients with Idiopathic Portal Hypertention. Surg Today 2011;41:1475-80.
- 4) 緒方俊郎, 奥田康司, 佐藤寿洋.
肝硬変に対する脾摘の意義と注意点. 外科 2010; 72:63-7.
- 5) Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjyo 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.
- 6) 岡嶋研二. ダナパロイドナトリウム. Cardiac Prac 2002; 13:109-10.
- 7) 横田健太郎, 石津寛之, 近藤征文. ダナパロイドナトリウムが奏効した脾摘後門脈血栓症の 1 例. 日臨外会誌 2005; 66:899-903.
- 8) 北野正剛, 太田正之, 甲斐成一郎. 門脈血栓症の治療: AT-Ⅲ製剤が有効であった 1 例. 厚生労働省特定疾患 門脈血行異常症調査研究班平成 20 年度研究報告書 2008: 53-5.

Budd-Chiari 症候群の術後肝容積変化に関する検討

研究分担者 國吉 幸男（琉球大学大学院胸部心臓血管外科教授）

研究要旨

我々はこれまで Budd-Chiari 症候群に対し独自の術式を行い、その良好な成績を報告してきた。今回、Budd-Chiari 症候群に対する手術前後の肝容積変化を検討した。肝硬変例や、全肝静脈閉塞例においても術後肝容積の縮小が得られた。術後の肝容積縮小率が10%以上あれば、術後の肝機能改善が期待できることが示唆された。

研究協力者

稲福 斉（琉球大学大学院胸部心臓血管外科）

C. 研究結果

A. 研究目的

我々はこれまで61例の Budd-Chiari 症候群 (BCS) に対し独自の直視下手術を行い、良好な結果を得てきた。我々の手術術式は部分体外循環下に閉塞または狭窄した肝部下大静脈を自己心膜にてパッチ拡大し、さらに閉塞肝静脈を可及的に再開通させている。閉塞肝静脈を再開通させた直後に肝うっ血が改善し、肝容積が減少することにより肝機能が改善されることが期待される。しかしながら、肝容積変化が肝機能改善に及ぼす影響を検討した報告はない。

今回、BCS に対する我々の術式の効果、特に肝機能の改善を肝容積変化の面から検討した。

B. 研究方法

我々の施設において、BCS に対する手術前後の CT にて肝容積を計測し、その変化量および変化率 (%) を計算した。また、肝組織型、開存肝静脈数による手術前後の肝容積変化を比較検討した。容積変化率による手術成績を特に肝機能改善（総ビリルビン値、ICG15分値）において比較検討した。

BCS に対する手術前後の CT で肝容積を測定できたのは11例であった。男性6例で、平均年齢は 41.8 ± 3.7 (27-60) 歳であった。肝組織型は肝硬変; 5例、肝線維症; 4例、肝うっ血; 2例であった。開存肝静脈数は3本; 3例、2本; 5例、1本; 1例、0本; 2例であった。手術前後の肝容積は平均 1625 ± 548 ml(1010-2799)ml から 1415 ± 376 (1038-2057) ml へ縮小した。縮小量は平均 209 ± 334 ml で縮小率は平均9.8%であった。

肝組織型別の手術前後の肝容積量の変化は、肝硬変群で平均 1402 ± 290 (1063-1800) ml から 1268 ± 304 (1033-1788) ml へ、肝線維症群で 1736 ± 842 (1010-2799) ml から 1566 ± 460 (1137-2057) ml へ、肝うっ血群で 1959 ± 161 (1845-2073) ml から 1481 ± 451 (1162-1800) ml へ縮小した。その平均縮小量 (率) は肝硬変群;134ml (9.6%)、肝線維症群;169ml (2.5%)、肝うっ血群;478ml (25%) であった。

開存肝静脈別の肝容積変化は3本; 1148 ± 376 (1010-1372) ml から 1127 ± 84 (1038-1207) ml へ縮小し、変化量21ml (0.3%)、2本; 1698 ± 673 (1114-2799) ml から 1434 ± 363 (1059-1852) ml へ縮小し、縮小量は262ml (11.8%)、1本;1845ml

から 1162ml へ縮小し、縮小量 683ml (9.8%)、0 本; 2047 ± 36 (2022-2073) ml へ縮小し、縮小量 119ml (5.5%) であった。

肝縮小率が 10%以上を A 群、10%以下を B 群に群別した場合、総ビリルビン値の手術前後の変化(平均)は A 群で 1.55mg/dl から 1.0mg/dl へ減少し、B 群で 1.74mg/dl から 1.8mg/dl へ増加した。ICG15 分値は A 群で 23.6%から 19.4%へ減少し、B 群で 31.3%から 31.0%へ減少した。

D. 考 察

BCS に対する外科治療として、我々は 1996 年に後方アプローチとして体外循環下、直視下に閉塞ないし狭窄している下大静脈を再建し、同時に可及的多くの閉塞肝静脈を再開通させる術式を報告した。さらに 2009 年に本術式による 53 例の良好な手術成績を報告した。しかしながら、いわゆる Venocclusive disease の全肝静脈閉塞例ではかなり深く肝実質を切除しても大きな肝静脈は再開通できず、このような症例には Senning 法の理論に準じて手術を行っている。すなわち、肝細静脈からの静脈流出に期待して肝表面の切除面積をより広くするようにしている。このような術式においては肝機能がどれほど改善できるのか疑問があり、その評価は難しいと思われる。

今回、我々は CT 画像にて肝容積を測定しその容積変化量(率)による術後肝機能改善に及ぼす影響について検討した。肝組織別の肝容積変化は、肝硬変、肝線維症および肝うっ血の 3 群すべてにおいて肝容積の縮小が認められた。その変化率は肝うっ血群でより大きかったが 3 群間に有意差はなかった。また、開存肝静脈数別の肝容積変化は 1,2 本群でその縮小量(率)は大きく、3 本開存群で最も小さかった。症例は少ないものの、全肝静脈閉塞群でも肝容積の縮小が得られていた。

肝容積変化による肝機能改善において、肝機能の評価としては今回、総ビリルビン値および ICG15 分値を選択した。肝容積の縮小率が 10%以上得られた症例を A 群、10%以下を B 群に群別した場合、

総ビリルビン値、ICG15 分値は A 群でより改善する傾向にあった。

肝硬変および全肝静脈閉塞症例においても肝容積の縮小が得られ、さらに術後の肝容積縮小率が 10%以上得られた場合、より肝機能が改善することが示唆された。

E. 結 論

Budd-Chiari 症候群の術後肝容積変化に関して検討した。肝硬変例、全肝静脈閉塞例においても術後肝容積の縮小が得られた。肝容積縮小率 10%以上あれば、術後肝機能改善が期待できる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 喜瀬勇也、上門あきの、比嘉章太郎、神谷知里、新垣涼子、前田達也、仲栄真盛保、永野貴昭、新垣勝也、山城 聡、國吉幸男. 大静脈外科手術時の補助手段. 第 32 回日本静脈学会総会 2012 6.6-7 埼玉 一般演題

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

今年度、当科で経験した門脈血行異常症

研究分担者 吉田 寛（日本医科大学多摩永山病院外科准教授）

研究要旨

門脈血行異常症は稀な疾患とされているが、見逃されている場合も少なくない。今回、今年度に当科で経験した門脈血行異常症について検討した。平成24年度に当科で経験した門脈血行異常症症例6例を対象とした。内訳は、特発性門脈圧亢進症（以下IPH）4例、Budd-Chiari症候群（以下BCS）2例であった。IPHは全例、他院で診断されていたが、BCSはともに未診断であった。門脈血行異常症、特にBCSは稀な疾患ではあるが門脈圧亢進症患者を診察する場合、本疾患も念頭に入れておくべきである。

A. 研究目的

門脈血行異常症は稀な疾患とされている。しかし稀であるがゆえに見逃されている場合も少なくない。

今回、今年度に当科で経験した門脈血行異常症について、その診断、治療経過を検討したので報告する。

B. 研究方法

平成24年度に当科で経験した門脈血行異常症症例6例を対象とした。内訳は、特発性門脈圧亢進症（以下IPH）4例、Budd-Chiari症候群（以下BCS）2例で、性別は男2例、女4例、平均年齢は55.7歳であった。

C. 研究結果

IPHの4例は全例、他院で診断されており、肝腫瘍の切除目的が2例、食道離断術後（25年前）経過観察目的が1例、経過観察（治療拒否による無治療）目的が1例であった。

BCSは2例ともに紹介時には未診断であった。

症例1（BCS）62歳、男性。

糖尿病にて近医通院中、以前より指摘されていた肝の変形と肝機能障害精査目的に当科紹介となる。腹部超音波検査施行し、BCSを疑い精査となる。

既往歴：特記すべき事なし

来院時現症：胸腹部所見に特記すべき事はなく、下腿に浮腫を認めた。

血液検査所見：AST 30 IU/L, ALT 53 IU/L, ALP 525 IU/L, ICG15分値13.3%と軽度肝機能障害を認め、Glu 119mg/dL, HbA1c 7.4%と軽度耐糖能異常を認めた。

上部消化管内視鏡検査所見：食道胃静脈瘤は認めなかった。

腹部CT検査所見：中、左肝静脈の閉塞と左葉の萎縮を認めた。肝部IVCの狭窄も疑われた。

経過：以上よりBCSと診断し、入院精査となった。

血管造影所見：下大静脈造影にて肝部IVCの限局的な狭窄を認めた（Fig. 1）。バルーンにて狭窄部を拡張し（Fig. 2）狭窄は改善し（Fig. 3）IVC圧は30から19cmH₂Oに低下した。