

「肝臓内科レター第54号」発行にあたって

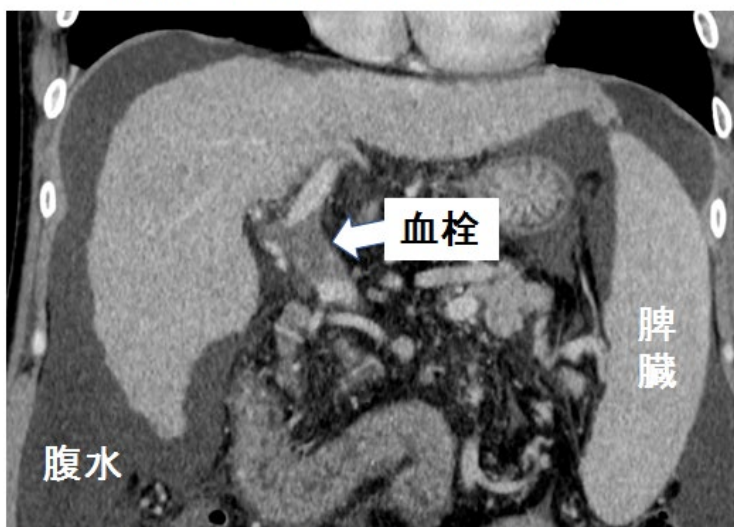
飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

梅雨あけが待ち遠しい時期になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、門脈血栓症について述べます。飯塚病院の症例のデータを入れるスペースがなくなり総説になってしまいました。

<門脈血栓症の発症機序>

門脈血栓症はあまり知られていませんが、肝硬変では比較的多い合併症です。一般に静脈系の血栓症の原因は、1856年に病理学者ウィルヒョウ(Rudolf C. Virchow)が提唱した、①血流のうっ滞(Phenomena due to the interruption of the blood stream)、②血液凝固の亢進(Phenomena due to blood coagulation)、③血管内皮の障害(Phenomena due to the irritation of the vessels and its surroundings)、の3要素とされています。なお、ウィルヒョウは、肺塞栓の研究で、犬の静脈に異物を入れた実験での血栓塞栓症の「現象」として3つを述べており、「原因」として述べたわけではなかったそうですが、時を経て次第に現在のように伝わったそうです(Br J Haematol. 143:180-190:2008)。

門脈血栓症のCT画像(冠状断)



門脈本幹から右枝の起始部にかけて血栓が存在。本幹内には造影剤がまだらに見られ、血流は完全には途絶えておらず、門脈左枝に流入している。

門脈も静脈ですから発症機序はこの3要素であり、中でも「肝硬変における門脈血栓症」では、①の血流のうっ滞が最も重要のようです。門脈血栓症の発症原因の究明に真正面から臨んだ前向き研究によると、門脈血栓のない肝硬変100例の肝機能(MELDスコア)、血小板、凝固・線溶に関する各種血漿中因子、門脈の流速などと、その後の門脈血栓症の発症との関連を調べると、発症と関連する唯一の独立した因子は「門脈血流速度の低下」であったと報告されています(J Hepatol 51:682-689:2009)。

②の血液凝固亢進については、肝硬変では凝固能が低下しているはずだ、と思われるかもしれませんが。しかしながら近年の研究で、肝硬変においては凝固因子・線溶系因子いずれも産生が低下するため、出血傾向・過凝固のいずれにも傾きやすい不安定な状態

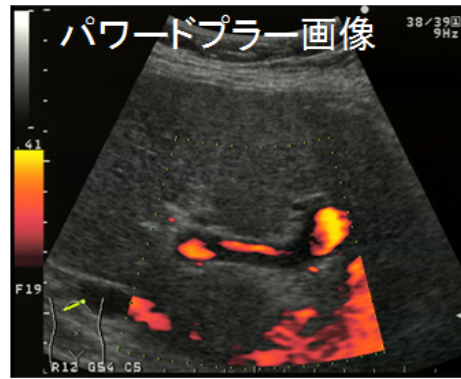
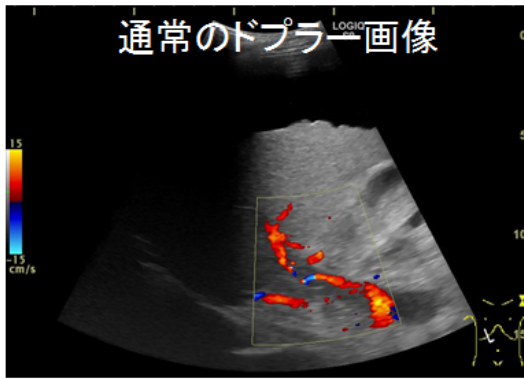
であることがわかってきました(Thromb Haemost 117:3-5, 2017)。肝硬変では門脈は物理的に血流が阻害されますが、深部静脈には影響が少ないと考えられます。ところが深部静脈血栓症-肺塞栓症についての11の臨床研究を統合したメタ解析(約150万人の非肝硬変 vs 約70万人の肝硬変)ではオッズ比1.689倍(95%信頼区間1.321-2.160)と、肝硬変のほうが、より発症リスクが高いことが示唆されました。また、肝硬変患者の血漿では、トロンビン生成を最も強力に促進する第Ⅷ因子が増加し、逆に最も強力な抗凝固作用を示すプロテインCは減少していると報告され(Gastroenterology 137:2105-2111:2009)、肝硬変では血栓形成に傾いていると考えられるようになっています。

③の血管内皮障害については、第 50 号の特発性細菌性腹膜炎の際にも触れましたが、肝硬変では消化管からの bacterial translocation で消化管内の菌が門脈血中に入りやすく、エンドトキシンによって血管内皮が活性化され、血栓形成の引き金を引く組織因子や第Ⅷ因子が産生されて血栓形成につながるということがわかっており、肝硬変患者への抗生剤投与は血栓形成を抑えるのではないかと予想されています (Thromb Haemost 117:3-5:2017)。

＜門脈血栓症の画像診断と有病率・発症頻度・予後＞

超音波は非侵襲的で簡便な検査で、門脈血栓症の発症頻度を調べる研究には頻用されており、特にカラードプラーの併用によって 94-100%の感度と 96%の特異度で門脈血栓症の診断が可能とされています (Semin Ultrasound CT MR 16;34-48:1995)。ただ、実際にはエコーで見えづらい症例もあり、断定的な診断と血栓の伸展範囲まで含めた評価となるとやはり CT や MRI のほうが優れているので、症状から門脈血栓症を疑った場合には、一旦超音波で見るとしても CT を撮影することが多いです。

門脈血栓症のドプラー超音波画像



門脈右枝-本幹に血流欠損を認める

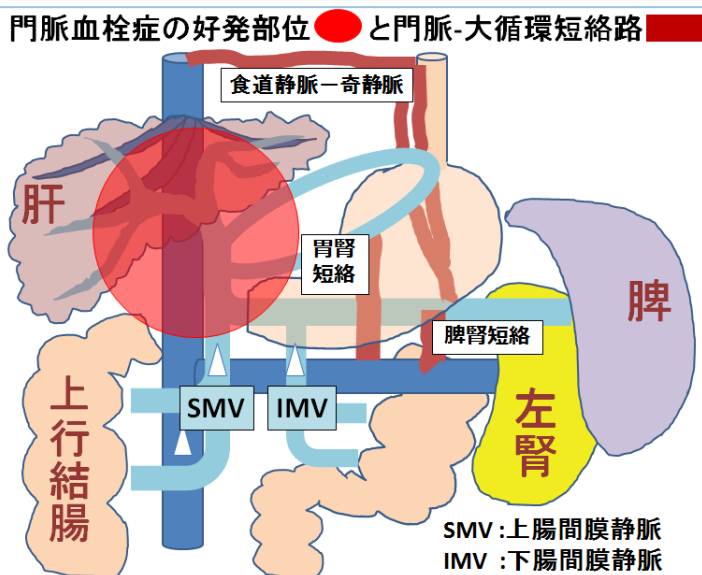
門脈左右分岐部-臍部に血流欠損

フランス・ベルギーの 43 施設共同で行われた、門脈血栓症がない 1243 人肝硬変患者 (Child 分類 A 863 例、B 380 例) を登録したドプラー超音波による診断でのコホート研究 (平均観察期間 47 ヶ月) では、118 名が門脈血栓症を発症し、5 年間での累積発症率は 10.7%であったと報告されています (Hepatology 61:660-667:2015)。

国内の報告としては、千葉大学で肝細胞癌症例を除くウイルス性肝硬変 150 人の後ろ向き研究があり、これもやはりドプラー超音波での定期検査が行われ、このうち 42 名が門脈血栓症を発症し、5 年での累積発症率は 20%であったそうです (Am J Gastroenterol. 108:568-574:2013)。

2010 年に発表された 79 の論文を調べたシステマティックレビューによると、このうち 4 つの超音波検査のスクリーニング検査による論文で、門脈血栓症の有病率は肝硬変症例 (肝細胞癌症例を除く) の 10-25%という結果でした (Aliment Pharmacol Ther 31; 366-374: 2010)。

＜門脈血栓症の臨床症状・予後＞



門脈血栓症の症状は軽症から重症まで極めて幅広く、例えば 79 症例の報告を見ると、34 例 (43%) が無症候性、45 例 (57%) が症候性で、症候性のうち 31 例は門脈圧亢進症で消化管出血を生じており、残る 14 例は腹痛があり、このうち 10 例はうっ血によって腸管の梗塞を生じていたそうです (J Hepatol. 736-41:2004)。門脈が塞がると消化管出血の頻度が高くなることは、門脈系と側副路の血流を考えると理解しやすいかと思います。

前頁で触れた千葉大学の論文では、門脈血栓症の自然経過も調べられており、47.6%は改善、45.2%で変化なし、7.2%で悪化し、さらに累積生存率は血栓症を発症し

た群としなかった群で同様（5年生存率 77.5 vs 70.4%）、と報告されていました（Am J Gastroenterol. 108; 568-574:2013）。この他に門脈血栓症の生命予後については、172症例の非肝硬変（腹腔内の炎症や多血症などの骨髄疾患）も含む後ろ向き研究（平均観察期間 3.9年）があり、全例での5年生存率が61%と報告されています（Gut 49;720-724:2001）。また、この論文内には全例および肝硬変非合併例・肝硬変合併例・肝癌合併例のKaplan-Meier 曲線が表示されており、全例、肝硬変非合併例では生存率の数値が書いてあるのですが、なぜか、肝硬変合併例・肝癌合併例では記載がなく、曲線からの目測ですが、肝硬変合併例では5年生存率50%前後、肝癌合併例では10%以下とかなり不良でした。

門脈血栓症の予後は、どのような集団を見るかによってのばらつきが大きく、このことが病態の理解を困難にしています。例えば千葉大学の報告のように、完全閉塞ではない部分的な門脈血栓症では30-50%で自然消失することがあることが知られていますが、肝移植待機患者では完全に門脈が閉塞した血栓症では移植後の生存率が悪いことや、静脈瘤出血を生じた肝硬変患者では門脈血栓症を生じると予後不良であることがわかっています（Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 11;435-46:2014）。

<門脈血栓症の治療を行う意義>

門脈血栓症は、前述のように自然消失する症例もあることから、血栓溶解治療を行うべきかどうかわからなかったのですが、イタリアの単一施設(!)で行われた無作為比較試験の結果が発表されてから流れが変わりました。門脈血栓のないChild-Pughスコア7-10点で腹水・門脈圧亢進・破裂の可能性がある静脈瘤・血小板10万以下の条件がない肝硬変患者70人に、低分子量ヘパリンのエノキサパリン(34名)もしくはプラセボ(36名)を二重盲検で投与することで、エノキサパリンが門脈血栓症、肝不全への移行を抑制し、予後を改善することが明らかにされ、しかもエノキサパリン群で1人も門脈血栓症が発症せず、消化管出血も起きなかったのです（Gastroenterology 143;1253-1260:143）。これは門脈血栓症の予防治療ということになるのですが、門脈血栓溶解が肝硬変の予後改善につながる可能性を示唆しており、治療する意義を示す大きな根拠となっています。

日本のガイドラインでも、これらのことを踏まえて、「進行性の血栓症例、肝移植待機例、急性期の血栓症例には抗凝固治療を提案する」が、「推奨できる最適の治療法、治療期間は定まっていない」としています。

今回は、飯塚病院肝臓内科での門脈血栓症例についてまとめてみたいと思います。

	月	火	水	木	金
本村 健太		○/●	○/●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	○/●
宮崎 将之	○/●		●		●
田中 紘介		●	○/●	●	
森田 祐輔	●				○/●(10:30~)
増本 陽秀	●				●

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30