

「肝臓内科レター第55号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

残暑お見舞い申し上げます。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、飯塚病院肝臓内科の門脈血栓症の集計・解析結果です。学会等で未発表の出来たてで、大した内容ではないですが、ご一読ください。

## <肝硬変における門脈血栓症-目的と方法・症例の概要>

前号で述べたように、肝硬変における門脈血栓症は、軽症から重症まで病態が極めて幅広く、また自然消失例もあるため、血栓溶解療法が予後を改善するかどうかの明確なエビデンスもありません。そこで、実臨床で経験される門脈血栓症の病状、治療の実態がどのようなものであるかについて、飯塚病院肝臓内科での症例を集計してみることにしました。

2008-2018年に飯塚病院肝臓内科で門脈血栓症と診断した38症例から、非肝疾患4例(骨髄線維症1例、急性胆管炎1例、特発性門脈圧亢進症2例)を除いた34例(男性21例、女性13例、年齢中央値73[42-86]歳)を対象としました。これらの症例の生存期間、原因肝疾患、Child Pugh score、肝細胞癌既往・合併の有無、食道静脈瘤治療歴の有無、抗凝固治療の有無・内容・治療効果、などについて解析してみました。

### 肝硬変における門脈血栓症34症例の概要 飯塚病院肝臓内科(2008-18年)

項目	例数	原因肝疾患	例数
性別(男性/女性)	21例/13例	C型	14例
年齢(中央値[範囲])	73[42-86]歳	B型	5例
Child Pughスコア(中央値[範囲])	8[5-12]点	B型+C型	2例
肝細胞癌の既往・合併	24例(71%)	アルコール性	7例
食道静脈瘤の治療歴	19例(56%)	NAFLD	3例
		自己免疫性肝炎	1例
		肝サルコイドーシス	1例
		原因不明	1例
診断時症状・症候	例数	診断modality	例数
無症状	14例	CT	24例
腹水貯留	14例	MRI	7例
上部消化管出血	3例	エコー	3例
肝性脳症	2例		
発熱	1例		

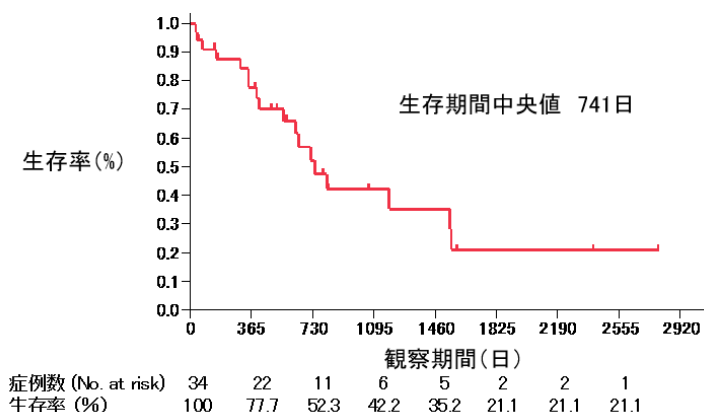
門脈血栓症を発症した症例のChild Pughスコアの中央値は8[5-12]点でした。肝癌の既往・合併は24例(71%)にありましたが、多くは治療後で再発がない状態で、viableな腫瘍がある症例でも粗大な病変は少なく、門脈腫瘍栓を伴う症例はありませんでした。食道静脈瘤の治療歴は19例(56%)にありました。

診断時の症状・症候は、無症状と腹水貯留(腹部膨満)が14例ずつとほぼ半々で、その他が消化管出血3例、肝性脳症2例、感染症と思われる発熱1例でした。

原因肝疾患はC型が最多の14例で、B型5例、B+C2例、とウイルス性が3分の2を占めており、他はアルコール性が7例、NASH3例、その他3例でした。

## <肝硬変における門脈血栓症-解析結果>

### 全生存(OS: Overall Survival)

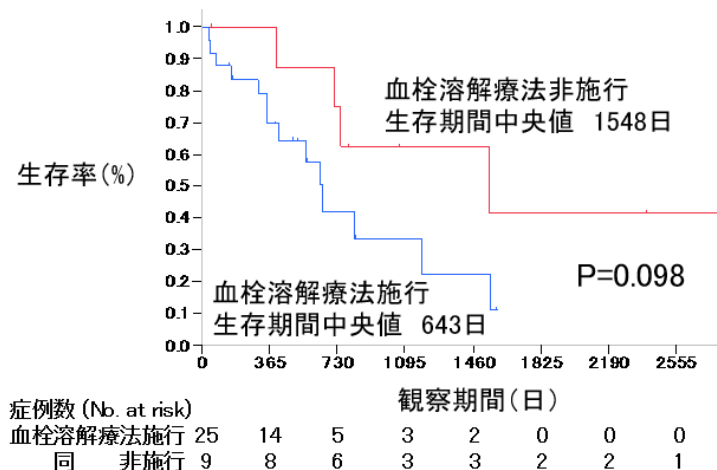


全症例の観察期間(門脈血栓症の診断日から最終生存確認ないしは死亡した日までの期間)中央値は534[36-2779]日で、生存期間の中央値(MST)は741日、5年生存率は35.2%でした(左図)。全34例の経過で血栓の縮小・消失は27例(79%)に見られ、このうち9例(33%)には再増悪・再燃が見られていました。

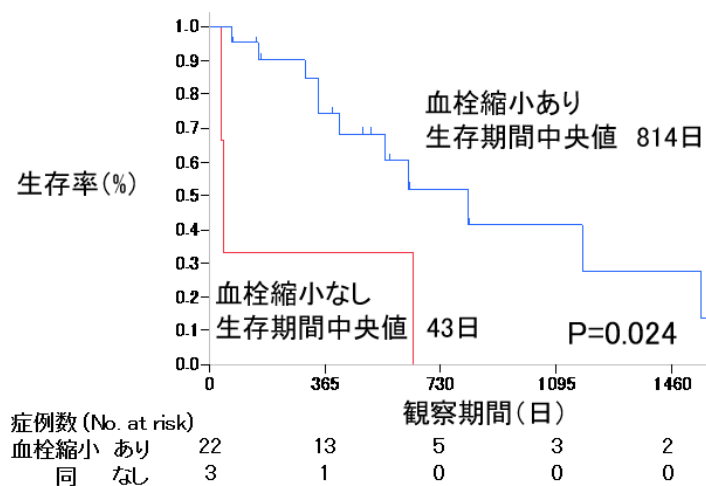
生命予後に影響を与えると思われる要因として、門脈血栓の縮小・消失の有無、抗凝固療法施行の有無、肝細胞癌既往・合併の有無、Child Pughスコア8点

以上 vs 以下、で生存期間を見てみましたが、いずれも有意差は見られませんでした。

## 血栓溶解療法施行・非施行例の生存率



## 血栓溶解療法の効果による生存率の差異



ただ、この中では予想外だったのが、抗凝固療法の有無における生存率で、前述のとおり有意差はないのですが、血栓溶解療法を施行されなかった症例のほうが生存期間が長い傾向を示していたのです (左上図)。

抗凝固治療が施行されていたのは 34 例中 25 例 (74%) で、使用薬剤は注射薬ではアンチトロンビンⅢ (ATⅢ) 製剤 11 例、ヘパリン類 16 例、内服薬ではワーファリン 8 例、直接経口抗凝固薬 (DOAC) 16 例 (重複あり) でした。抗凝固治療例での血栓の縮小・消失は 22 例 (88%) に得られていました。ちなみに、抗凝固療法が施行されなかった症例での血栓の縮小・消失は 9 例中 5 例 (56%) でした。

抗凝固治療を施行した症例に限ると、血栓の縮小・消失が得られた症例の MST 814 日に対して無効例では同 43 日と予後不良でした (左下図)。p=0.024 ですが、症例数が少ないので統計学的有意差とは言えず、あくまでも統計ソフトで計算された参考値です)。

なお、個々の抗凝固薬に関する詳細は述べませんが、ATⅢ製剤は、もともと「先天性 ATⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向」「ATⅢ低下を伴う DIC」には保険適応だったのですが、2017 年に「ATⅢ低下を伴う門脈血栓症」にも適応拡大がなされました。AT

Ⅲ製剤が正常の 70% 以下に低下した場合の投与を認めるというものです。ATⅢはトロンビンと結合して血栓形成を妨げる物質で、ヘパリン類は ATⅢを活性化させて作用する薬です。

## <肝硬変における門脈血栓症-考察>

2008-2018 年に飯塚病院肝臓内科で診断・治療された肝硬変症例における門脈血栓症は 34 例で、肝癌の既往・合併例が 7 割に上りました。これはわれわれの診療が肝癌中心であることによる施設バイアス (institutional bias) という症例の偏りの影響である可能性があります。治療後の経過観察、治療効果判定などで診断された症例が多いため、エコーではなく CT、MRI で診断された症例がほとんどでした。逆に言えば、外来での通常のエコー検査では全例ドプラーを行うわけではないので、無症状の症例はかなり看過されている可能性があります。

今回の門脈血栓症中、無症状の症例が 14/34 例 (41%) であったのは、前号で触れた欧米の報告 (J Hepatol. 40:736-41:2004) とほぼ同じ比率ですが、この文献では症候性のうち 7 割近く (31/45 例) が消化管出血であったそうで、われわれの症例では 20 例中 3 例のみであったことと対称的です。ただ、飯塚病院の症例では消化管出血が少ない代わりに 7 割 (14/20 例) に腹水貯留 (腹部膨満) が見られていました。以前にご紹介しましたように、飯塚病院では消化器内科の静脈瘤グループが食道静脈瘤に対する内視鏡治療をきっちり行っています。このため、門脈血栓症症例の中でも食道静脈瘤の治療歴を有する症例が多く、静脈瘤に対する破裂予防の内視鏡治療 (硬化療法・結紮療法) を行わない欧米との報告の差になっていると考えられます (食道静脈瘤のガイドラインは日本

と欧米で大きく異なります)。

飯塚病院肝臓内科での門脈血栓症の生命予後は、MST 741 日、5 年生存率 35.2%とかなり不良でした。前号で触れた国内・海外の文献 (5 年生存率 77.5% -Am J Gastroenterol 108:568-574:2013、5 年生存率 61%-Gut 49:720-724:2001) と比較しても非常に悪いのですが、これについては、ウイルス肝炎、肝臓、肝硬変の頻度などの背景肝疾患の違いが大きいと思われます。今回のわれわれの解析結果は、ある期間での、ある診療科における肝臓既往・合併を含む肝硬変症例の門脈血栓症のものであって、おそらく幅広い門脈血栓症の全容のごく一部分だけを見たものだと思います。

また、今回の解析では、門脈血栓の縮小・消失の有無、抗凝固療法施行の有無、肝細胞癌既往・合併の有無、Child Pugh スコア 8 点以上 vs 以下、という条件で比較してみましたが、生命予後には有意差は見られませんでした。門脈血栓の縮小・消失の有無で予後に差がない、ということは血栓溶解療法の必要性に疑問符がつくもので、しかも、前頁に示しましたように、抗凝固療法を施行されなかった症例のほうが予後が良い傾向でした。

今回の検討はもちろん無作為比較試験ではなく単施設の後ろ向きの集計ですから、抗凝固療法を施行されなかった症例は軽症で、血栓溶解療法は不要と判断された症例が多く含まれた可能性があります。ただし、データベースを見る限りでは、無症状の比率は抗凝固療法なし 4/9 例、抗凝固療法あり 10/25 例であり差はありませんでした。

なお、症例数は少ないものの、抗凝固療法が奏功しなかった場合の予後は極めて不良であり、重症の門脈血栓症症例では血栓溶解が奏功することが重要であることを示唆しているのかもしれない。

## <肝硬変における門脈血栓症-まとめ>

飯塚病院肝臓内科で経験された肝硬変の合併症としての門脈血栓症症例を集計してみると、ウイルス肝炎、肝臓の既往・合併、食道静脈瘤の治療歴がある症例が多く、生命予後は不良でした。抗凝固療法施行、肝細胞癌既往・合併の有無、肝予備能の程度などの条件の差で比較してみましたが、生命予後には有意差は見られませんでした。血栓溶解療法施行例では 9 割近くに血栓の縮小・消失が得られていました。

症例数が少ない実臨床データでは、この程度の解析が限界で、集計・解析してみた結果わかったことは、結局は何が予後に影響するのかよくわからないということでした。「群盲象を評す」を敢えて申せば、おそらくこれは、われわれが見た門脈血栓症の病態が一樣ではないということであり、肝硬変で発症した門脈血栓症に対しての抗凝固療法が明らかに予後を改善するという無作為比較試験が、現在に至るまで出てきていない理由も同様ののかもしれない。

さて、1 年ばかり肝硬変と合併症について続けてきましたが、そろそろ一段落で、次回からは、今年 5 月末の日本肝臓学会総会と 7 月初旬の日本肝臓学会の学会のレビューと飯塚病院からの演題について述べたいと思います。

	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