症例

原発性骨髄線維症に合併した肝外門脈閉塞症の1例

東京女子医科大学附属第二病院外科

濱口佳奈子	成高義彦	島川武
我妻美久	勝部隆男	今野宗一
野村芳樹	若杉慎司	石川信也
芳賀駿介	小川健治	梶原哲郎

A case of Primary Myelofibrosis Associated with extra-hepatic portal obstruction

Kanako HAMAGUCHI, Yoshihiko NARITAKA, Takeshi SHIMAKAWA,
Yoshihisa WAGATSUMA, Takao KATUBE, Shuuichi KONNO,
Yoshiki NOMURA, Shinji WAKASUGI, Shinya ISHIKAWA,
Shunsuke HAGA, Kenji OGAWA and Teturou KAJIWARA

Department of Surgery, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

肝外門脈閉塞症は門脈圧亢進症を示す代表的な疾患で、その原因として骨髄増殖性疾患が考えられている。今回われわれは原発性骨髄線維症に合併したcavernous transformationを伴う肝外門脈閉塞症の1例を経験した。内視鏡的硬化療法に抵抗する食道胃静脈瘤と巨大脾腫に対し、手術療法にて良好な結果をえたので報告する。

症例は60歳の男性。1989年10月、肝外門脈閉塞症と診断され、当院にて外来加療していた。1993年4月食道静脈瘤発赤所見の陽性化を認めそれ以降、内視鏡的硬化療法を計7回施行した。1994年10月、白血球の上昇を認め、骨髄生検で骨髄線維症と診断された。食道胃静脈瘤が増悪し、巨大脾腫による腹部圧迫感が出現したため、1995年10月、胃上部血行郭清術および脾摘出術を施行した。術後2年9ヵ月を経過した現在まで経過は良好である。

索引用語：肝外門脈閉塞症 (extra-hepatic portal obstruction), 原発性骨髄線維症 (Primary Myelofibrosis), cavernous transformation

はじめに

肝外門脈閉塞症は門脈圧亢進症の代表的疾患の一つで、門脈本幹の閉塞に伴う肝門部の側副血行路形成、すなわちcavernous transformationを認めることがある。また、その原因の一つとして骨髄増殖性疾患が考えられている^{1),2)}。

今回、われわれは骨髄増殖性疾患の一つである原発性骨髄線維症に合併した肝外門脈閉塞症の1例を経験した。内視鏡的硬化療法に抵抗する食道胃静脈瘤と巨大脾腫に対し、手術療法にて良好な結果をえたので報告する。

症 例

患者：60歳、男性。

主訴：腹部圧迫感。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父、胃癌。姉、乳癌。

現病歴：1989年10月、特発性門脈圧亢進症の疑いで近医より当科紹介され、腹部血管造影で肝外門脈閉塞症と診断され外来通院していた。1993年4月、食道静脈瘤の増悪、発赤所見の陽性化を認め、内視鏡的硬化療法を施行した。1994年10月、末梢血で白血球数の上昇と幼若白血球の出現をみ

たため当院内科受診，骨髓生検にて骨髓線維症と診断された。

その間，硬化療法を計7回施行したが食道胃静脈瘤は増悪し，脾腫の増大による腹部圧迫感も出現したため，1995年9月，手術目的にて入院した。

入院時現症：身長164cm，体重60kg，脈拍84/分整，血圧110/60mmHg。胸部には異常所見を認めなかった。腹部は左臍下二横指にわたり脾臓を触知し，軽度の圧痛を認めた。肝臓，胆嚢は触知しなかった。また，腹壁静脈瘤の怒張，腹水はなく，手掌紅斑，くも状血管腫，下肢の浮腫も認めなかった。

入院時検査成績：血液学的には，Hb12.7g/dlで軽度の正球性正色素性貧血があり，白血球数は $220 \times 10^4/\text{ul}$ と上昇していたが，血小板，網状赤血球数は正常であった。血液像にて各成熟段階の幼若白血球と赤芽球が出現してleuco-erythroblastosisの所見を認め，赤血球の大小不同のほか，涙滴赤血球を含む赤血球奇形もみられた。

生化学的には，肝機能検査で膠質反応の上昇，総ビリルビン値，LDH，ALPの軽度上昇，ChE低下，ICG停滯率32.3%，消失率0.075，ヘパラスチンテスト47.8%で肝機能の低下が認められ，凝固検査はPTおよびAPTTの延長を認めた。腎機能，電解質などに異常は認めなかった。ウイルスマーカーはHBs抗原，抗体陽性，HBe抗原陰性，HBe抗体陽性，HBc抗体陽性，HCV抗体陰性であった（Tab.1）。

骨髓生検：骨髓はdry tapで骨梁と結合組織の増生が強く，顆粒球，赤芽球，巨核球からなる造

Fig.1 Histological findings of myeloid shows an increase in fine connective tissue fibers (a, b) and hematopoietic marrow (a).

Fig.2 In-scintigraphic imaging shows the accumulation to general bone marrow, liver and spleen.

Tab.1 Laboratory data on admission.

Peripheral Blood					
RBC	445×10^4	/ul	GTP	32	IU/I
Hb.	12.7	g/dl	ChE	165	IU/I
Ht.	39.5	%	T-bil	1.2	mg/dl
WBC.	220×10^2	/ul	D-bil	0.4	mg/dl
Plt.	22.3×10^4	/ul	TTT	6.0	MU
Myelo.	(+)	Meta. 6.5%	ZTT	14.1	KU
Seg.	55.5%	Eosino 6.5%	HPT	47.8	%
Mono.	4.0%	Lymph. 9.0%	ICG(R-15)	32.3	%
Erythroblast (+)		Baso. 8.0%	PT	15.3	sec
Biochemistry					
TP	7.0	g/dl	APTT	46.8	sec
Alb	3.7	g/dl	HBs-Ag, Ab	(+)	
GOT	28	IU/I	HBe-Ag	(-)	
GPT	17	IU/I	HBe-Ab	(+)	
LDH	643	IU/I	HBc-Ab	(+)	
ALP	344	IU/I	HCV	(-)	
LAP	120	IU/I			

血巣を認め，とくに巨核球の増生が著明であった（Fig.1a）。鍍銀染色では鍍銀線維の増生を認めた（Fig.1b）。

インジウムシンチグラフィー：全身の骨髓，肝臓，とくに脾臓へ取り込みの増加がみられた（Fig.2）。以上，血液所見も含めて原発性骨髓線維症と診断した。

上部消化管内視鏡所見：1993年4月，硬化療法前は高度の食道胃静脈瘤（LsF3Cw RC(+)Lg(+)Red Wale Marking(+)Cherry Red Spot

Fig. 3 Abdominal ultrasonography shows tortuous ducts at the porta hepatis.

Fig. 4 Abdominal CT scan shows tortuous vascular at porta hepatis and splenomegaly.

(+))を認めた。計7回硬化療法施行後(LiF0Cw RC(-)Lg(-))まで改善したが、手術前は(LsF2Cw RC(+))Lg(+))と増悪していた。

腹部超音波検査所見：門脈本幹は一部描出されるのみで、肝門部を中心に蛇行した細い管状構造を認めた(Fig. 3)。また巨大脾腫と少量の腹水がみられた。

腹部CT所見：門脈本幹周囲に数珠状の脈管を認めた。脾臓は長径25cmと腫大し、腹水を認めた(Fig. 4)。

MRI所見：門脈本幹は細く、周囲に側副血行路を認めた。

血管造影所見：腹腔動脈は造影されず、上腸間膜動脈動脈相で固有肝動脈、胃十二指腸動脈、脾動脈が造影された。門脈相では門脈本幹は造影されず、著明に蛇行した求肝性の側副血行路が発達してみられ、cavernous transformationの所見を

Fig. 5 Superior mesenteric arterial portogram shows cavernous transformation of portal vein and esophageal varices.

Fig. 6 Histological findings of resected spleen shows extramedullary hemopoiesis.

呈していた。また、遠肝性の食道胃静脈瘤を認めた(Fig. 5)。

以上の所見より、原発性骨髄線維症に合併した肝外門脈閉塞症と診断した。外来通院中、食道胃静脈瘤は増悪し、脾腫の増大による腹部圧迫感も出現したため手術適応と考え、1995年10月4日手術施行した。

手術所見：上腹部正中切開で開腹した。肝臓は肝硬変などの所見は認めなかった。門脈本幹は閉

塞しているが一部血流があり、肝門部に軽度の海綿状変化がみられた。食道胃静脈瘤、左腹部を占拠する巨大脾腫および少量の腹水を認めた。手術は、左胃大網動静脈、短胃動静脈を切離し、脾門部で脾動静脈を処理したのち脾摘を行った。胃上部の血行郭清は、小彎側は胃角部、大彎側は左大網動脈最終枝まで、食道は食道胃接合部より口側7cmまで行った。さらに幽門形成を加え、肝生検を施行した。

肉眼所見：摘出した脾臓は $27 \times 11 \times 10$ cm、重量は1980g、多発硬塞巣を認めた。

病理学的所見：脾臓は、慢性うっ血所見とびまん性に骨髓芽球、赤芽球、巨核球の出現を伴う髓外造血の所見を認めた。白脾髄の萎縮を認め、原発性骨髓線維症による脾腫と考えられた(Fig. 6)。肝臓も髓外造血像がみられ、またchronic inactive hepatitisの所見を呈していた。

術後経過：経過良好で合併症もなく、食道胃静脈瘤の消失と腹部圧迫感の改善を認め、術後21日目に退院した。術後2年以上を経過した現在、食道胃静脈瘤および腹水の再発はなく、外来にて経過観察中である。

考 察

肝外門脈閉塞症は門脈圧亢進症の代表的疾患の一つで、門脈本幹の閉塞に伴う肝門部の側副血行路形成、すなわちcavernous transformationを認めることがある。cavernous transformationは求肝性の側副血行路で、海綿状血管腫様の外観を呈する。先天性の門脈形成不全によることが多く、小児の門脈圧亢進症をきたす疾患で多くみられるが、成人では比較的少ない^{1),2)}。自験例は血管造影上、門脈本幹の閉塞と求肝性の海綿状側腹血行路を認めており、典型的なcavernous transformationを伴う肝外門脈閉塞症と考えられた。

肝外門脈閉塞症の原因としては、文献上、1)先天性門脈形成異常³⁾、2)新生児期の門脈炎、3)後天性門脈閉塞(悪性腫瘍の門脈浸潤⁴⁾、脾炎の波及⁵⁾、腹部手術、腹部外傷、骨髓増殖性疾患⁶⁾、肝硬変症など)があげられているが、原因が不明なものもある。自験例には脾炎、手術、外傷の既往はなく、肝生検の所見は慢性肝炎で肝硬変も否定

される。従って、骨髓増殖性疾患の一つである原発性骨髓線維症との関連が考えられる。

原発性骨髓線維症とは骨髓の原範囲な線維症化をきたす疾患で、髓外造血による肝脾腫、貧血および幼若血球や奇形赤血球の末梢血への出現が臨床像の特徴とされている。また、慢性骨髓性白血病、真性多血症などのいわゆる骨髓増殖性疾患に含まれ、門脈圧亢進症状がみられることも報告されている。その機序として、松谷ら⁷⁾は肝内の髓外造血による類洞内の血行障害を報告し、Jacobsら⁸⁾は脾血流の増加によることを示唆しているが、多くは門脈血栓が原因といわれる^{9),10)}。自験例が原発性骨髓線維症と診断されたのは1994年であるが、1889年の初診時すでに血小板数 $68.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ と著明な上昇を認め、この時点で骨髓線維症であったと考えられる。この血小板増多により門脈本幹に血栓が生じ、肝外門脈閉塞症が発生したと推測される。

さて、肝外門脈閉塞症の主症状の一つとして食道胃静脈瘤による吐下血があり、これに対する治療法は選択的シャント手術、直達手術、内視鏡的硬化療法などがある。内視鏡的硬化療法は近年その有用性が評価されているが、再発や再出血率が高いため外科的な根治手術が必要とする意見もある^{11),12)}。

また、巨脾を呈する疾患に対する脾摘の適応は、脾機能亢進による高度貧血、血小板減少、脾腫による圧迫症状、脾破裂、脾梗塞による激しい腹痛などが考えられている。一方、原発性骨髓線維症における脾摘の是非についても古くから論議され、1937年Hicklingら¹³⁾は代償性造血を行なっている脾の摘出は、造血不全につながり危険と報告している。その後、Dameshekら¹⁴⁾によって骨髓、脾など造血臓器における各種細胞系の不可逆的増殖、myeloproliferative disorderという概念が提唱され、それ以降、脾摘が有効とする報告もみられるようになっていく^{15),16)}。

自験例は脾腫の増大による腹部圧迫感が強く、食道胃静脈瘤は頻回の硬化療法にもかかわらず再発を繰り返し、増悪傾向を認めた。このため直達手術を施行したが、術後2年以上経過した現在、経過は良好で、手術療法は極めて有効であったと

思われる。しかし、原発性骨髓線維症はそれ自体進行性で致死的な疾患である。本症の脾摘後の予後について、10数年以上の長期生存例¹⁷⁾もみられる反面、早期に急性増悪する症例¹⁸⁾もあり、平均生存期間は3～5年とされている。自験例は初診からすでに8年が過ぎている。現時点では良好な経過であるが、今後嚴重な観察が必要と考えている。

おわりに

原発性骨髓線維症に合併し、cavernous transformationを伴う肝外門脈閉塞症の1例を経験した。増悪した食道胃静脈瘤、巨大脾腫に対し、直達手術で良好な治療結果をえたので若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) 杉浦光雄, 島 文夫, 二川俊二他: 小児門脈圧亢進症. 手術32: 251-263, 1978
- 2) 本名敏郎: 肝外門脈閉塞症の病因. 医のあゆみ 155: 602-606, 1990
- 3) 孝田雅彦, 三好洋二, 川崎寛中他: 左側下大静脈をともない肝門部に著明なCavernous transformationを認めた肝外門脈閉塞症の1例. 肝臓32: 782-786, 1991
- 4) 有賀明子, 渡辺恒家, 桧山義明他: 胃癌に伴う門脈内腫瘍塞栓によりCavernous Transformationを呈した1例. 日消病会誌83: 2243-2247, 1986
- 5) 渡辺 浄, 星野和彦, 東恩納厚他: 慢性脾炎に合併したCavernous Transformation of the Portal veinを呈する広範門脈血栓症の1例. 肝臓27: 1738-1743, 1986
- 6) 小川滋彦, 山崎義亀与, 羽場利博他: 肝外門脈閉塞症を伴い胆管周囲に著明なCavernous Transformationを認めた原発性骨髓線維症の1剖検例. 日消病会誌84: 108-112, 1987
- 7) 松谷正一, 木村邦夫, 梶川 工他: 門脈圧亢進症を呈した原発性骨髓線維症の2症例. 肝臓25: 1169, 1984
- 8) Jacobs P, Maze S, Tayob F, et al: Myelofibrosis splenomegaly, and portal hypertension. Acta Haemat 74: 45, 1985
- 9) Shaldon S, Sherlock S: Portal hypertension in the myeloproliferative syndrome and reticuloses. Am J med 32: 758, 1962
- 10) Schafer AI: Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. Blood 6: 372, 1984
- 11) 大宮美佐香, 中島孝哉, 野口晶教他: 腹部超音波検査により発見された肝外門脈閉塞症の1例. 臨と研69: 163-169, 1993
- 12) 坂田博美, 斎藤孝成, 矢崎康幸他: 肝門部にCavernous transformationを認めた成人型肝外門脈閉塞症の1例. 肝臓34: 47-51, 1993
- 13) Hickling RA: Chronic non leukemic myelosis. Quart J Med 6: 253-275, 1937
- 14) Dameshek W, Gantz F: Leukemia. Grunne & Stratton, New York, 2nd Ed., 1964
- 15) 三浦 亮, 柴田 昭, 秋浜哲夫他: 脾摘が奏効した原発性骨髓線維症の1例. 臨血15: 45-51, 1974
- 16) 小池和夫, 服部 晃, 伊藤粹子他: 巨脾を摘出した原発性骨髓線維症の1例. 臨血16: 1072-1078, 1975
- 17) Ward HP, Block MH: The natural history of agnogenic myeloid metaplasia and a clinical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. Medicine 50: 357-420, 1971
- 18) 宮内 潤, 渡辺陽之助, 渡部太郎: 脾摘後に赤白血病に移行した原発性骨髓線維症の1剖検例. 臨血23: 1783-1791, 1982