<症例報告>

超音波ドプラ法にて動脈血流陰性・門脈血流増加を呈した B 型劇症肝炎の
1 例 : Necropsy による門脈域の動脈と門脈の組織学的検討朽尾 人司^{1)*} 今井 幸弘²⁾ 白根 博文²⁾ 木本 直哉³⁾
岡田 明彦³⁾ 河南 智晴³⁾ 猪熊 哲朗³⁾

要旨 : 我々は、超音波ドプラ法にて肝動脈血流が検出されず、逆に門脈血流速度が 46.3 cm/s と異常な増加所見を呈しながら、入院後わずか 9 日間で不幸な転帰をたどられた 54 才男性の B 型劇症肝炎の一例を経験した。Necropsy により得られた肝組織の病理組織学的な所見では、肝実質ではほとんどの肝細胞が変性ないし壊死しており、肝実質、門脈域の両者に、リンパ球を主体とする炎症細胞の浸潤が瀰漫性に認められた。門脈域に認められた血管腔に血栓等の閉塞所見はなかった。門脈域 (n=20) に認められた動脈血管本数は、 1.6 ± 0.9 (0~4) 本であり、また、門脈血管径に対する動脈血管径の比率は、 0.18 ± 0.20 (0.03~0.72) であった。これらは、既報と比べると動脈血管数が少なく、内腔が狭小化していると考えられる所見であった。組織学的に確認された動脈血管数の減少、動脈血管径の狭小化という組織像は、ドプラ法で捉えられた動脈血流陰性・門脈血流増加という特異な血流動態を反映していると考えられた。

索引用語 : 劇症肝炎 超音波ドプラ法 肝動脈 門脈 組織学的検討

緒 言

劇症肝炎は、肝炎のうち初発症状発現後 8 週以内に高度の肝機能障害に基づいて肝性昏睡 II 度以上の脳症をきたし、プロトロンビン時間 40% 以下を示すもの¹⁾²⁾とされている。その血流動態としては、重症急性肝炎に準じて一般的に門脈血流の減少、動脈血流の増加等が考えられてはいるものの^{3)~6)}、劇症肝炎に限定した詳細な検討はあまりなされていない^{7)~9)}。すなわち、劇症肝炎の血流動態については標準的な一定見解は得られていない。さらに、その血流動態の背景でもある動脈や門脈の血管構築について病理組織学的に検討した報告はない。

著者らは、超音波ドプラ法にて肝硬変や急性肝炎による肝不全時とは明らかに異なった血流動態、すなわち動脈血流が全く検出されず、逆に門脈血流速度が 46.3

cm/s と異常な増加の所見を呈し、血流動態的には良好と思われながら、入院後 9 日間という短期間に不幸な転帰をたどられた B 型劇症肝炎の一例を経験した。今回、肝動脈や門脈についての病理組織学的な検討を行ったので報告する。

症 例

症例は、54 才男性である。1999 年 8 月、全身倦怠感と発熱を主訴として来院された。既往歴に特記すべき事項はなく、輸血歴はなし。1 合/日×20 年の飲酒歴あり。漢方薬、栄養食品の摂取歴なく、他に劇症肝炎発症との関連を疑わせる薬剤の服用歴はなかった。現病歴として、一週間前より発熱、吐き気があり近医受診するも、症状軽快せず、当院救急外来受診された。血液化学検査 (Table 1) にて B 型急性重症肝炎と診断され緊急入院された。尚、この時点において劇症化の予測については、与芝の式¹⁰⁾によると Z 値が、-0.333 であり、陰性であった。

臨床経過 : 入院時、羽ばたき振戦を認めた。入院当日より、血漿交換、血液濾過透析を連日 7 日間行い、同時にインターフェロン治療、ステロイド療法を施行した。また、第 4 病日からは、シクロスポリン療法を

1) 神戸市立医療センター中央市民病院臨床検査技術部

2) 神戸市立医療センター中央市民病院臨床病理科

3) 神戸市立医療センター中央市民病院消化器センター内科

*Corresponding author: fa_tochio@yahoo.co.jp

<受付日2008年11月25日><採択日2009年6月26日>

Table 1 Blood biochemistry data on admission

WBC	10,600 /mm ³	TP	6.5 g/dl	UA	6.1 mg/dl
RBC	510 × 10 ⁴ /mm ³	A/G	1.50	BUN	10 mg/dl
Hb	16.4 g/dl	Alb	3.9 g/dl	Crea	1.6 mg/dl
Ht	48.7 %	Glob	2.6 g/dl	Na	139 mEq/l
Plat.	15.3 × 10 ⁴ /mm ³	T-Bil	5.8 mg/dl	K	3.2 mEq/l
		D-Bil	4 mg/dl	Cl	90 mEq/l
PT	13.5 %	GOT	8350 I.U.	Ca	4.2 mEq/l
TTO	2.0 %	GPT	6940 I.U.	Glu	45 mg/dl
		LDH	4440 I.U.	CRP	1.7 mg/dl
HBsAg	(+)	rGTP	78 I.U.	NH ₃	230 µg/dl
HBeAg	(-)	ALP	525 I.U.		
HBeAb	(+)	LAP	267 I.U.		
HBcAb(×200 CLEIA)	(+ (high))	ChE	0.84 ΔpH		
IgM-HBc	(+)	CPK	119 I.U.		
		TG	28 mg/dl		
HBV-DNA polymerase	11 cpm	Chol	120 mg/dl		
HBV-pre-C regions					
Wild type	(-)				
Mutant type	(+)				
HCVAb	(-)				

追加した。入院時、II度の肝性脳症は、第4病日以降には、IV、V度となり、総ビリルビン値は上昇し、第9病日に永眠された (Fig. 1)。

尚、劇症肝炎による肝移植適応のガイドライン (第22回日本急性肝不全研究会, 1996)¹¹⁾による肝移植の適応としては、入院時の脳症発症時には条件を満たす項目は年齢が45歳以上であることのみであり、肝移植の適応とはならなかった。しかし、治療開始5日後の再予測では脳症、及びプロトロンビン時間の改善は認められず、死亡と予測される状態であった。

超音波ドプラ所見：ドプラ法を含めた腹部超音波検査は、第1, 2, 6, 8病日に実施された。第1病日に行った超音波検査では、肝の腫大や萎縮は認められず、肝実質像は均一であった。しかし、経過に伴って肝容積は、著明に減少した (Fig. 2)。ドプラ検査では、全経過を通じて、肝門部、及び末梢部 (肝被膜下1cmの部位) において、動脈血流を確認することが出来なかった。一方、門脈血流は、第1病日には、肝門部で37.3 cm/s、末梢部で12.1 cm/sと高速化しており、第2病日には、肝門部46.3 cm/s、末梢13.7 cm/sとさらに高速化した。第6病日、第8病日には軽度低下したものの、依然、肝門部で35.6 cm/s、末梢部で7.4 cm/sと健常人では通

常認められない高速血流を示した (Fig. 3, Fig. 4)。尚、全経過に渡って、肝門部における門脈径は、7.0~7.5 mmであり、著明な内腔の変化は認めなかった。使用した超音波診断装置はAloka SSD-5000であり、探触子は3.5 MHz コンベックス型、及び7.5 MHz リニア型を用いた。血流速度を測定するためのパルスドプラ法のサンプルボリュームの距離方向幅は、2~4 mmで行った。本例では肝門部の右肝動脈が全く映像化されず、右肝動脈が通常走行する部位の付近に沿ってサンプルポイントを移動させながらブラインド的に検索したが拍動性血流は描出されなかった。また、末梢部の肝被膜下1cmの肝実質において高速化した門脈血流シグナルの特に辺縁部に沿って同様にサンプルポイントを移動させながら検索したが拍動性血流は描出されなかった。

尚、門脈血流速度の測定は、最低3心拍以上に渡って安定した波形の記録を3回以上測定し、その中で最も高速のものを使用した。

病理組織学的所見：家族の了承が得られ、肝右葉の2カ所よりNecropsyが行われた。肝実質ではほとんどの肝細胞が変性ないし壊死しており、リンパ球を主体とする炎症細胞の浸潤が瀰漫性に認められた。門脈域には同様の瀰漫性の炎症細胞浸潤を認め、細胆管増生

Fig. 1 Clinical course.

Abbreviation- mPSL: methylprednisolone, CSA: cyclosporine A, IFN-β: interferon-β, PE: plasmaexchange, HDF: hemodiafiltration.

Fig. 2 The change of the liver volume. B-mode ultrasound sonogram shows the sudden decrease of the liver volume by the atrophy in a short term. The portal vein diameter does not change significantly.

が目立ち、その腔内に胆汁栓が散見された。門脈域の血管には、血栓等の閉塞所見は見られなかった (Fig. 5)。

Actin 染色で無作為に選んだ 20 カ所の門脈域について平滑筋性の中膜を持つ細動脈と腔の形が不整な門脈を観察したところ、①門脈枝はすべて 1 本認められた

のに対し、細動脈の本数は、 1.6 ± 0.9 (0~4) 本であった。②門脈枝の腔短径は、 85.9 ± 42.6 (46~163) μm であり、細動脈の短径は、 13.4 ± 11.8 (2.5~57.5) μm であった。③細動脈の同じ門脈域内の門脈枝に対する内径比は、0.03~0.72 に分布しており、その平均は、 0.18 ± 0.20 であった (Fig. 6, 7)。

Fig. 3 Blood flows of the right portal vein. Pulsed Doppler imaging showed the increase of portal blood flow through hospitalization. On the other hand, the right hepatic artery was not depicted. Arrows indicate sample points.

Fig. 4 Blood flow of the peripheral zone at the right lobe of the liver. Increase of portal blood flow was observed at subcapsular area (1 cm in depth) through hospitalization. On the other hand, no arterial pulsatile flow signal was demonstrated. Arrows indicate sample points.

Fig. 5 Histopathological finding. Hepatic parenchyma showed massive degeneration and necrosis of hepatocytes. Diffuse infiltration of inflammatory cells mainly of lymphocytes observed at both the hepatic parenchyma and the portal tract. No obstructive finding such as thrombosis was observed in vessels of portal tracts.

Fig. 6 Histological pictures of portal tract by Elastica van Gieson stain (left) and actin immunohistochemistry (right). Only one arteriole (arrow) with thin muscular media was observed around the portal venule (P). Diameters of the arteriole and portal venule are 12 μ m and 137 μ m, respectively. The ratio of the arteriolar diameter for the portal venule is 0.08. That is very low.

Fig. 7 Histological pictures of portal tract by Elastica van Gieson stain (left) and actin immunohistochemistry (right). A arteriole (arrow) with muscular media was observed near the portal venule (P). Diameters of the arteriole and portal venule are 50 μ m and 88 μ m, respectively. The ratio of the arteriolar diameter for the portal venule is 0.57. Such a high ratio artery considered as being dilated was observed at several portal tract.

考 察

一般的に肝硬変¹²⁾¹³⁾や急性肝炎による肝不全時には門脈血流は低下し⁴⁾⁶⁾、一方、動脈血流が増加することは既によく知られている³⁾⁵⁾。しかしながら、劇症肝炎における血流動態についてはあまり知られてはいない。Chawla⁷⁾らは、急性肝炎と劇症肝炎の門脈血流動態の比較において有意な差を認めなかったと報告し、Yang SS⁴⁾らは、腹水を有する重症急性肝炎は、コントロールに比べ門脈血流が有意に低下していたと報告している。また、動脈血流に関しては、Tanaka K⁸⁾らにより、急性肝炎の回復時に動脈血流が増加することや、劇症肝炎に移行する症例は肝動脈の Resistive Index が 0.74 を超える事が報告されている。これらの報告から推察すると、劇症肝炎の血流動態は、門脈血流に関しては健常人とあまり差はないか、或いは軽度低下し、動脈血流に関しては血管抵抗が上昇し、回復期には動脈血流が増加する事などが考えられる。

しかしながら、今回経験された症例のドプラ法による血流動態は、これらの推察とは異なり、門脈血流は

むしろ増加し、一方の動脈血流は欠如、ないし減少していると考えられる状態であった。すなわち、肝門部において、健常人では通常 16~24 cm/s 程度の門脈血流が、来院当初より、37.3 cm/s、46.3 cm/s、43.3 cm/s、35.6 cm/s、と高速であり、末梢部の肝被膜直下 1 cm の部位で健常人では 3.2 ± 0.9 cm/s 程度の門脈血流¹¹⁾が、12.1 cm/s、13.7 cm/s、6.3 cm/s、7.4 cm/s と非常に高速を示した。また、動脈血流については、肝門部で全く検出されず、末梢部においても通常容易に描出される動脈血流が、カラードプラ法およびパルスドプラ法による FFT 波形解析でも全く描出されなかった。本例では、門脈血流は保たれており、これまでの報告^{3)~7)}と照合すれば、予後良好とされる症例でもあった。しかしながら、核酸アナログが使用されていない時代の症例でもあり、結果的にはわずか計 9 病日という短期間で不幸な転帰をたどられた。そして、Necropsy 組織では肝細胞の広範な壊死が確認された。

劇症肝炎において、こうした門脈血流の増加した症例については、門脈血流速度が 32 cm/s と増加所見を呈しながら、わずか発症 5 病日で死亡した B 型劇症肝

炎症例を岡崎ら⁹⁾が報告している。その中で門脈血流増加の理由について彼らは、線維化や肝外側副血行路の欠如等を挙げているが明確にはしていない。著者らが経験した今回の症例は、この岡崎ら⁹⁾の報告例と類似しているのではないかと考えている。著者らの症例は、ドプラ法で動脈血流が全く描出されない事から、動脈血流が極めて低下しており、そのため肝の buffer response¹⁴⁾¹⁵⁾が働き、その減少分を補うように門脈血流が増加しているのではないかと考えた。残念ながら、ダイナミックCTやMRIは施行されず、ドプラ法の他にこの特殊な血流動態を捉えた他の画像診断法はない。

病理組織学的には、門脈域における動脈血管本数は、正常な肝組織では一つの門脈域に 2.6 ± 2.3 本認められるとされる¹⁶⁾のに対し、本例では、 1.6 ± 0.9 本とやや少なかった。また、門脈域に認められた動脈血管径の門脈血管径に対する比は、 0.18 ± 0.20 であり、正常肝組織では、 $35 \pm 25 \mu\text{m}$ の門脈径に対し動脈径は $12 \pm 5 \mu\text{m}$ であったとするCrawford ARらの報告¹⁶⁾と比べ細かった。本例では、剖検が行われず、小さな組織での検討しかできなかったが、これらの組織所見は、ドプラ法で捉えられた動脈血流減少・門脈増加という特異な血流動態を反映する所見ではないかと考えられる。

過去の劇症肝炎報告例において門脈域あたりの肝動脈本数や門脈に比した肝動脈径に注目した報告は見出せなかった。今回の症例は非常に重篤であり、強い炎症の影響が門脈域の肝動脈枝まで波及したものと考えられ、ドプラ法による動脈血流低下・門脈血流増加所見が非常に重篤な劇症肝炎であることの指標になるのではないかと考える。また、今回の症例は、種々の治療に反応せず、有効な肝再生が起こらなかったが、これは末梢の肝動脈血管が減少しているため、肝細胞を含めた肝組織の修復に必要な酸素供給が不十分なためとも考えられる。最近、肝再生の不良な症例を対象として再生効果を期待してHGFを用いた検討が行われている²⁾が、本例の如く動脈血管が減少した症例においては、HGFと共に血管新生を惹起させるVEGFなどの併用を考慮してみるべき所見になり得るのではないかと考えられ興味深い。

最近の動向として劇症肝炎は減少傾向にある²⁾とはいえ、未だ救命出来ない症例が数多く存在するこうした劇症肝炎症例の病態を解明し、そして救命するために、さらに詳しく検討して行くべき今後の課題と考えられる。

結 論

ドプラ法にて動脈血流が捉えられず、門脈血流の増加という特異な血流動態所見を呈した非常に重篤な劇症肝炎症例を経験した。病理組織学的には、門脈域の動脈血管数は減少し、その内腔は狭小化していた。ドプラ法で捉えた特異な血流動態所見は、こうした組織学的な血管構築の反映と考えられた。

謝辞：本研究を行なうにあたり、ご協力頂きました臨牀検査技術部病理検査室の森田恵美主査、田中敏憲主査をはじめとするスタッフの皆様に深謝致します。

文 献

- 1) Davis MA, Peters RL, Redeker AG. Appraisal of the mortality in acute fulminant viral hepatitis. *N Engl J Med* 1968; 278: 1248—1253
- 2) 坪内博仁, 三代俊治, 持田 智, 他. 劇症肝炎・急性肝不全. *肝臓* 2007; 48: 409—428
- 3) Tanaka K, Mitsui K, Morimoto M, et al. Increased hepatic arterial blood flow in acute viral hepatitis: assessment by color Doppler sonography. *Hepatology* 1993; 18: 21—27
- 4) Yang SS, Wu CH, Chen TK, et al. Portal blood flow in acute hepatitis with and without ascites: a non-invasive measurement using an ultrasonic Doppler. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 36—41
- 5) Bohotin C, Leca V, Luca V, et al. Hepatic artery hemodynamics in acute viral hepatitis. *Rom J Physiol* 1999; 36: 3—9
- 6) Tai DI, Changchien CS, Chen CJ, et al. Changes in portal venous hemodynamics in patients with severe acute hepatitis over one year. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 83—88
- 7) Chawla Y, Sreedharan A, Dhiman RK, et al. Portal hemodynamics in fulminant hepatic failure as assessed by duplex Doppler ultrasonography. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 504—508
- 8) Tanaka K, Numata K, Morimoto M, et al. Levated resistive index in the hepatic artery as a predictor of fulminant hepatic failure in patients with acute viral hepatitis: a prospective study using Doppler ultrasound. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 833—842
- 9) 岡崎和一, 宮崎正子, 松浦 靖, 他. 超音波断層パルスドプラー法による劇症肝炎患者の門脈血行動態

- の観察. 日消誌 1985 ; 82 : 2858
- 10) Yoshida M, Sekiyama K, Inoue K, et al. Accurate prediction of fulminant hepatic failure in severe viral hepatitis: Multicenter study. *J Gastroenterology* 2002; 37: 916—921
- 11) 杉原潤一, 石木佳英, 内藤智雄, 他. 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン(案). *肝臓* 1996 ; 37 : 757—758
- 12) Iwao T, Toyonaga A, Oho K, et al. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1598—1599
- 13) 枋尾人司, 岡部純弘, 森本義人. 超音波での観察. 「肝臓の“central” zone と “peripheral” zone」板井悠二監修. *メディカルトリビューン*, 東京, 2002, p40—50
- 14) Lautt WW. Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Fed Proc* 1983; 42: 1662—1666
- 15) Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985; 249: 549—556
- 16) Crawford AR, Lin XZ, Crawford JM. The normal adult human liver biopsy: a quantitative reference standard. *Hepatology* 1998; 28: 323—331

A case of fulminant hepatitis in which negative arterial flow and increased portal flow were observed by ultrasound Doppler imaging: Featuring histological findings of vessels in the portal tract

Hitoshi Tochio^{1)*}, Yukihiro Imai²⁾, Hirohumi Shirane²⁾, Naoya Kimoto³⁾,
Akihiko Okada³⁾, Tomoharu Kawanami³⁾, Tetsuo Inokuma³⁾

We experienced a case of fulminate hepatitis of 54 years old male by hepatitis virus type B. Increased portal blood flow signal (maximum velocity: 46.3 cm/s) and no arterial blood flow signal were observed by ultrasound Doppler imaging. Histopathological examination of necropsy liver specimen showed massive necrosis. No obstructive finding such as thrombosis was observed in vessels of portal tracts. The number of arterioles observed per portal tract (n = 20) was 1.6 ± 0.9 (0—4). The ratio of arteriolar diameter for that of portal venules was 0.18 ± 0.20 (0.03—0.72). The number of arterioles was fewer, and arteriolar diameter relative to portal venules was smaller than normal in previous report. These histological findings were suggested to reflect the peculiar hemodynamics observed by ultrasound Doppler imaging.

Key words: fulminate hepatitis hepatic artery portal vein pathological study
ultra sound

Kanzo 2009; 50: 437—444

1) Department Clinical Laboratory, Kobe City Medical Center General Hospital

2) Department of Clinical Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital

3) Division of Gastroenterology, Kobe City Medical Center General Hospital

*Corresponding author: fa_tochio@yahoo.co.jp