<症例報告>

急速な門脈血栓の進展を示した肝硬変の1例

大塚 幸夫 柳澤 伸嘉 生沼 健司 藤原 慶子
松谷 篤 菅谷 仁 寺野 彰*

要 旨：症例は56歳の女性。1988年より肝硬変および糖尿病にて経過観察中、糖尿病の治療目的にて入院となった。入院第50病日より脾静脈血栓が出現、入院第100病日には食道静脈瘤破裂を発症したため食道静脈瘤硬化療法を計5回施行した。施行後より急激かつ広範な門脈血栓の進展および肝機能の低下を認めたがcavernous transformation形成によると考えられる肝機能の改善と遠肝性の側副血行路の発達による静脈瘤の改善を認めた。

血液検査、臨床像、悪性腫瘍がないことより門脈の閉塞は血栓によるものと推測された。肝硬変に門脈血栓を合併する例は少ないが、本症例では静脈瘤治療目的に行った硬化療法が門脈血栓の急速な進展を誘発したと考えられた。

索引用語： 門脈血栓 肝硬変 食道静脈瘤

緒 言

肝硬変症における門脈血栓は外傷、血液凝固系異常、癌の浸潤、静脈炎、住血吸虫によって惹起されることが報告¹⁾されており、本邦では、肝疾患とくに肝硬変単独に合併することは、まれ²⁾とされてきた。

われわれは、食道静脈瘤破裂に対する食道静脈瘤硬化療法(EIS)後短期間に門脈血栓の進展をきたし、その後に特異的な経過をたどった肝硬変の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：56歳、女性、職業：会社員。

主訴：肝精査、糖尿病コントロール目的。

既往歴：42歳、高血圧 52歳、糖尿病。

輸血歴：28歳(帝王切開時)

家族歴：祖母、慢性肝炎、妹、B型急性肝炎、

飲酒歴：(-) **喫煙歴：**20~40本/日(40~54歳)。

現病歴：1987年、検診にて肝機能異常を指摘され、近医に通院していたが1988年5月、肝精査目的にて当科を受診し、第1回目の入院となり(1988年5月~7月)インスリン非依存性糖尿病、高血圧および肝硬変(腹腔鏡、肝組織所見)と診断された。1989年6月~7月には腹水コントロールのため第2回目入院となり、

退院後は近医にて加療を受けていたが、1991年1月より血糖値の悪化が認められたため肝精査、糖尿病コントロール目的にて1991年3月、第3回目の入院となった。

入院時理学所見：身長150cm、体重53kg、血圧140/80mmHg、脈拍72/分(整)、意識清明、羽ばたき振戦(-)。

眼瞼結膜：貧血(-)、**眼球結膜：**黄疸(-)、表在リンパ節触知せず。

胸部：呼吸音正常、2Rを最強点とするLevine III/VI収縮期雑音(+)、肺肝境界は第5肋間。

腹部：肝は正中で2横指触知(表面凹凸不整、弾性硬、辺縁鈍)、脾は触知せず。圧痛、腫瘍もなく、腹壁静脈怒張および腹水を認めず。下腿浮腫なく、皮膚所見では、手掌紅斑と前胸部にクモ状血管腫を認めた。

入院時生化学検査(Table 1)では、GOT優位の血清トランスアミナーゼ活性値の軽度上昇、 γ -glbおよびZTTの上昇およびCh-E活性、alb値の低下を認めた。末梢血液像では白血球、ヘモグロビンの軽度低下と血小板の中等度低下を認めた。空腹時血糖値は139mg/dl、HbA_{1c}は7.4%、ウイルスマーカーでは、HBsAg陰性であったがHCV抗体(C100-3)は陽性で

Yukio OHTSUKA, Nobuyoshi YANAGISAWA, Takeshi OINUMA, Keiko FUJIWARA, Atsushi MATSUTANI, Hitoshi SUGAYA and Akira TERANO*

*獨協医科大学第2内科

<受付日1995年11月27日>

Table 1 Laboratory findings (3/13 1991).

Hematology		BS	139 mg/dl
WBC	$3.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$	HbA1c	7.4 %
RBC	$354 \times 10^4 / \text{mm}^3$	AFP	<5 ng/ml
Hb	11.9 g/dl	NH ₃	37 $\mu\text{g/dl}$ (6/21)
PLT	$7.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$	ICGR15	55 % (8/28)
Blood Chemistry		HBsAg	(-)
GOT	64 K.U	HCV-Ab (C100-3)	(+)
GPT	55 K.U	Coagulation and fibrinolysis	
ALP	8.0 K.A.U	PT	14.2 sec (cont: 14.3)
LDH	418 W.U	PTT	41.8 sec (cont: 39.5)
γ -GTP	15 mU/ml	HPT	95 %
T-Bil	1.0 mg/dl	Fibrinogen	214 mg/dl
ZTT	14.6 K.K.U	FDP	$10 < F < 40 \mu\text{g/dl}$
T.P	7.3 g/dl	α_2 -PI	68 % (5/14)
alb	3.56 g/dl	AT-III	71 % (5/14)
γ -glob	2.14 g/dl	PLG	63 % (5/14)
Ch-E	195 IU/L		
T-cho	128 mg/dl		
TG	74 mg/dl		
Cr	0.7 mg/dl		

あった。

入院後の経過 (Fig. 1) : 入院直後の CT 検査 (Fig. 2) では、肝の表面凹凸不整と脾の軽度腫大を認めるのみで、肝内に腫瘍性病変はなく、門脈系にも異常所見は認められなかった。第34病日より腹水の貯留、血中 Alb, Ch-E, HPT の低下が出現したため、第50病日に腹部超音波検査 (Fig. 3a) を施行したところ、脾静脈

に血栓を認めた。その後第100病日に吐血をきたし、内視鏡検査 (Fig. 4) にて RC サインと一部に白色栓を伴う4条の食道静脈瘤 ($F_2L_mC_bRC (+)$ $L_g (-)$) を認めたため、静脈瘤破裂と診断し、Ethanolamine olate (EO) による EIS を計5回 (静脈瘤内 EO 総注入量17 cc) 施行した。第2回目 EIS (EO 6cc 注入) 後の第114病日には一過性に眼底に、血栓が出現した。また、第124病日の腹部超音波検査では門脈血栓が門脈本幹から左肝内門脈 (Fig. 3b) および右肝内門脈にかけて存在し、その後の第132病日の CT (Fig. 5), 146病日の腹部超音波 (Fig. 6) では脾静脈から肝外門脈、左右肝内門脈へと連続した血栓を認めた。経過中、とくに第3回目の EIS (EO 9.5cc) 以後血中 FDP, D-dimer の著明な変動 (Table 2) を認めたため、門脈の閉塞は血栓によるものと確診し AT-III 製剤 (アンスロビン-P) 1,000倍/日を2日間投与したが、画像上改善は認められなかった。吐血後、門脈血栓の進展と並行して肝予備能の低下が認められたが第128病日施行の第3回目の EIS を契機に改善傾向が認められた。第204病日の経上腸間膜動脈性門脈造影 (Fig. 7) では門脈本幹、脾静脈は造影されず、肝内門脈に流入する cavernous transformation と胃冠状静脈の拡張を認めた。また腹腔動脈造影の静脈相 (Fig. 8) では内胸静脈と陰部静脈への側副路が認められた。その後、肝予備能などの改善も持続していたため、第220病日に退院となった。その後も門脈血栓の改善は認められていないが、食道静

Fig. 1 Clinical course

Fig. 2 Abdominal CT on admission. Enlarged left lobe of the liver and an irregularity of liver surface were seen. However, no abnormal findings were seen in the portal trunk and splenic vein.

Fig. 3 Ultrasonography after admission: Thrombi were seen in the splenic vein on 50th hospital day (3a). Thereafter the thrombi extended to the left intra-hepatic portal branches on 124th hospital day (3b).

脈瘤，肝機能の悪化なく1996年1月現在，外来通院中である。

考 察

肝硬変症に合併する門脈血栓の原因として外傷，血液凝固系異常，癌の浸潤，静脈炎，住血吸虫¹⁾などが報告されている。本症例では血管造影などの各種画像診

断にて肝細胞癌の合併は認められず，その後の経過で血中 FDP, D-dimer の上昇が認められることより門脈の閉塞は血栓によるものと考えられた。また本症例では肝硬変は認めるも，その他の誘因となるものを認めなかったことより肝硬変に合併した門脈血栓と推測された。肝硬変に合併した門脈血栓の出現頻度について

Fig. 4 Endoscopic findings on 100th hospital day : Severe varices with white plug was seen.

は種々の報告があり、欧米での報告では10~20%^{3~6)}とされている。しかし、本邦ではこれらに比べて頻度は低く Okuda らの門脈造影による検討²⁾では、非脾摘例で0.57%、脾摘例で0.85%と報告されており、剖検例を主体とした肉眼所見の検討^{1,7)}でも0.21%から8%とされている。しかし太田ら⁸⁾は剖検例において組織学的に陳旧性血栓を示唆する所見である門脈の多層性内膜肥厚性変化が肝硬変の76.5%に認められたと報告しているため、肝硬変では画像上描出されないような、小さな血栓の発生がかなり高頻度に起きていると考えられる。本症例においても、このような微小血栓の存在が、その後の血栓形成の一因となった可能性がある

Table 2 Laboratory findings 2 (Coagulation and fibrinolysis)

Hospital day	8	63	154	183
Data				
FDP ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	<10	<10	40 $\leq$	10 $\leq$ F $\leq$ 40
D-dimer (ng/ml)	<200	200 $\leq$ D <500	2,000<	500 $\leq$ D <1,000
AT-III (%)		71	72	75

と思われた。さらに本症例では食道静脈瘤破裂に対してEOを用いたEIS旋行後から門脈血栓は脾静脈から門脈本幹、左右肝内門脈へと広範かつ急激な進展を示しており、同療法が血栓の進展に対し影響をおよぼしたことが示唆された。EISの合併症の一つとして門脈血栓症はよく知られているが、その頻度は低く1%前後と報告^{9~11)}されている。また、その発生機序として、1) 硬化剤の門脈への流入による直接的影響(血栓形成)、2) 硬化剤による全身の血液凝固系亢進、3) 血行動態の変化など¹⁰⁾が挙げられている。本症例では、肝硬変における血液凝固能、凝集能異常を原因として脾静脈、門脈血栓が形成され門脈血流の低下した状態に、EISによる食道静脈瘤の血流遮断が加わったため門脈血流のうっ滞がさらに強くなり、血栓の急激かつ広範な進展が起きたと考えられた。また一過性ではあるが眼底血栓の出現が認められたことより、硬化剤が全身

Fig. 5 Abdominal CT on 132th hospital day. The portal thrombi which extended from the splenic vein to the main portal trunk were seen (arrow).

Fig. 6 Ultrasonography on 146th hospital day: The thrombi extended to the main portal trunk from the splenic vein.

Fig. 7 Portography showed the development of hepatopetal flow via cavernous transformation without delineation of the main portal trunk.

性に移行し、全身での凝固亢進が生じたことも血栓進展の成因の一つになったと考えられた。このような血栓による急激な門脈系の閉塞や食道静脈瘤破裂を引き起こしたにもかかわらず、肝予備能の低下が約1.5カ月という短期間で回復した背景には cavernous transformation の発達が関与していると思われた。また食道静脈瘤はその後再発を認めないが、これは遠肝性の

Fig. 8 Celiacography showed the development of collateral pathways in venous phase (the internal mammary vessels $\leftrightarrow$ and the internal pudendal vessels $\leftrightarrow$)

側副血行路（内胸静脈、陰部静脈）の発達によるものと推測された。しかし遠肝性の側副路の著明な発達は、一方で門脈血流の低下を引き起こし、さらには cavernous transformation の血流の低下を引き起こす可能性があるため、今後肝機能の嚴重な follow が必要と考えられた。近年、食道静脈瘤に対して内視鏡的食道静脈瘤結紮術が広く行われるようになってきている。同法では硬化剤の注入がないため、門脈への直接の影響や全身の凝固線溶系への影響が少なく、今後は肝硬変に合

併した門脈血栓による食道静脈瘤の治療に際しても考慮すべき治療法と思われた。

門脈血栓の治療については現在、抗血栓療法^{5,12)}、外科的血栓除去術、シャント手術^{3-5,12,13)}、近年ではAT-III製剤¹⁴⁾の投与など種々の治療法が試みられている。本症例でもAT-III製剤の投与を行ったが画像上または血液凝固線溶系の検査所見上改善は認められなかった。その理由として本例では先の報告¹⁴⁾に比べAT-III製剤の投与日数が少なかったこと、経過中の血中AT-III値がほぼ正常値であったため、本症の血栓形成に同因子の関与が低かったこと、同剤の投与が時期的に遅く血栓の器質化が生じていた可能性のあること、などの点が挙げられる。門脈血栓の自然消失は起こりにくく、さらに、先の太田らの報告⁶⁾によると肝硬変では小さな門脈血栓が高頻度に発生している可能性があるもので肝硬変患者においては定期的な門脈系の観察が必要であると思われた。

結 語

肝硬変に門脈血栓を合併した1例を経験した。本例では食道静脈瘤の治療目的に行ったEISにより、門脈血栓の急速な進展が誘発されたと考えられ、食道静脈瘤に対する治療選択に関し示唆に富む例と考えられたためここに報告した。

文 献

- 1) Walker DW, Tokin AK, Joly D: Portal vein thrombosis shown by ultrasonography. *South Med J* 76: 925-926, 1986
- 2) Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, et al: Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. *Gastroenterology* 89: 279-286, 1985
- 3) Sarfeh IJ: Portal vein thrombosis associated with cirrhosis. Clinical importance. *Arch Surg* 114: 902-905, 1979
- 4) Belli L, Sansalone CV, Aseni P, et al: Portal thrombosis in cirrhosis. A retrospective analy-

- sis. *Ann Surg* 203: 286-291, 1986
- 5) Blot RJ: Disease of the hepatic blood vessels. *Bockus Gastroenterology*, 4th Ed chap 169, Edited by Brek JE, Wb Saunder Company, p3259-3277, 1985
- 6) Rossi P, Passariello R, Simonetti G, et al: Portal thrombosis. High incidence following splenectomy for portal hypertension. *Gastrintest Radiol* 1: 225-227, 1976
- 7) 奥平雅彦, 大部 誠, 山本憲一, 他: 特発性門脈圧亢進症, および肝細胞癌を伴わない肝硬変剖検肝における肝外, 肝内門脈の血栓形成頻度について. 「厚生省特定疾患, 門脈血行異常症調査, 研究班, 昭和59年度研究報告書」, 1985, p88-92
- 8) 太田五六, 車谷 宏, 中沼安二, 他: 肝硬変における門脈の血栓頻度. 「厚生省特定疾患, 門脈血行異常症調査, 研究班, 昭和59年度報告書」, 1985, p82-84
- 9) 井上林太郎, 豊永 純, 大久保和典, 他: 食道静脈瘤硬化療法の待期, 予防例における門脈血行動態の変化と肝機能への影響, ならびに予後の検討. *日消誌* 83: 669-678, 1986
- 10) 中川雅夫, 野中由紀子, 堀部俊哉, 他: 食道静脈瘤硬化療法後に発生した門脈血栓の4例. *消化器内視鏡の進歩* 36: 270-274, 1990
- 11) 池田 肇, 大久保公雄, 角谷 宏, 他: 食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の予後. *Gastroenterol Endosc* 30: 1879-1886, 1988
- 12) Nakamura T, Moriyasu F, Ban N, et al: Hemodynamic analysis of postsplenectomy portal thrombosis using ultrasonic doppler duplex system. *Am J Gastroenterol* 82: 1212-1216, 1987
- 13) 風間睦美: 血液凝固亢進状態. *治療* 68: 1499-1504, 1986
- 14) 後藤充男, 小松真史, 八木澤仁, 他: Antithrombin-III製剤が有効であった門脈血栓症の1例. *日消誌* 86: 2602-2605, 1989

A case of liver cirrhosis with exaggerated portal vein thrombosis after endoscopic injection sclerotherapy (EIS) for esophageal varices

Yukio OHTSUKA, Nobuyoshi YANAGISAWA, Takeshi OINUMA, Keiko FUJIWARA,
Atsushi MATSUTANI, Hitoshi SUGAYA and Akira TERANO*

A 56-years-old cirrhotic female was admitted to our hospital for management of diabetes mellitus. Though portal venous system on ultrasonography was unremarkable on admission, a thrombus was detectable in the splenic vein on 50th hospital day. EIS was performed on 100th hospital day for management of ruptured esophageal varices which might be triggered by the spontaneously developed portal thrombus. Thereafter the thrombus rapidly extended to the main portal trunk and intrahepatic portal branches, and liver function became/deteriorated in parallel with development of the portal thrombus. But liver function restored in a short time probably due to the development of collateral hepatopetal flow via cavernous transformation. We speculated that development of the thrombus might be triggered by coagulopathy after the procedure of EIS in this cirrhotic patient. Our case suggests that careful therapeutic selection for management esophageal varices in cirrhotic patient with portal thrombus is needed.

* The Second Department of Internal Medicine, Dokkyo University School of Medicine (Tochigi)