シンポジウム

2. 各種臓器の血管病変と治療の展望

3) 門脈圧亢進症の病態と新規治療

渡辺 勲史 清水眞二 小嶋清一郎

Key words : 門脈圧亢進症, 内視鏡治療, IVR治療, endothelin, 側副血行路

はじめに

門脈圧亢進症では様々な側副血行路が発達し、食道・胃静脈瘤や十二指腸静脈瘤、直腸静脈瘤に代表される異所性静脈瘤など消化管に様々な静脈瘤が形成される(図1)。本稿では門脈圧亢進症時の血行動態とそれに基づく治療法について概説したい。

1. 肝の循環動態

肝は他臓器と異なり特有の循環系をもち、心拍出量の約1/4に相当する多くの血液循環調節を行っている。肝は機能血管である門脈系と栄養血管である肝動脈系の2つの輸入血管より血流を受けている。門脈は胃、十二指腸、小腸、大腸、脾、脾などの腹部諸臓器の静脈にはじまり、肝に向かう静脈系の血管で、最終的には上、下腸間膜静脈、脾静脈の3つの主要な静脈が門

脈本幹に流入する。門脈は肝内で12回分岐した後、終末門脈枝となり、毛細血管に相当する類洞に流入し、終末肝静脈枝に至る。

類洞は内皮細胞、肝星細胞(hepatic stellate cell: HSC)、Kupffer細胞、pit細胞により構成されている。類洞内皮細胞の特徴として、通常の毛細血管と異なり、血管内皮細胞を取り囲む基底膜を欠き、内皮細胞内に径約0.1 μmの小孔を多数有し、その開閉によって類洞血流の調節が行われている。肝硬変時には内皮細胞周囲に基底膜が出現し、類洞内皮小孔が減少、消失して、連続性のある内皮細胞となる。これにより類洞-肝細胞間の物質交換が障害されるため、肝硬変時の肝細胞障害がさらに増悪することになる。

肝硬変時には再生結節による肝静脈系の圧排の他、endothelin(ET)、angiotensin-II、norepinephrineが増加し、肝内の血管抵抗は増大する。これにより、肝内門脈圧は上昇し、門脈圧亢進症を来す。その結果、側副血行路が発達し、さらに側副血行路においてnitric oxide(NO)が

東海大学消化器内科

111th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Symposium : 2. Perspective of treatment in the vascular lesion of various organs ; 3) Pathophysiology and new therapy in portal hypertension.

Norihito Watanabe, Shinji Takashimizu and Seiichiro Kojima : Department of Gastroenterology, Tokai University School of Medicine, Japan.

本講演は、平成26年4月12日(土)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図 1. 消化管静脈瘤と側副血行路

図 2. 肝硬変時の門脈血行動態

増加することにより腹部血管血流量は増大、いわゆるhyperdynamic circulationの病態を示すと説明されている（図2）。

肝硬変患者で血中および肝組織中のET濃度の上昇が報告されているが^{1, 2)}、慢性四塩化炭素投与による肝硬変モデルで肝内ETの発現を検討すると、正常とは異なり、再生結節内の類洞に沿って著明なETの増強が認められる。内皮細胞で産生されるET-1は最も強力な血管収縮作用を有する物質で³⁾、ETAとETBの2つの受容体が存在する。ET-1はHSCのETA受容体と結合し、HSCの収縮を引き起こす。このHSCの収縮、拡張によって肝類洞内皮細胞の形態も変化し、これにより類洞内皮細胞小孔が変化する機構が想定されている⁴⁾（図3）。

図 3. 肝星細胞におけるendothelin (ET) receptors

2. 門脈圧亢進症の内視鏡治療

門脈圧亢進症では、食道・胃静脈瘤をはじめとして、腹壁静脈、脾腎シャント、胃腎シャントなどの様々な側副血行路が形成される。食道静脈瘤出血に対する治療法として、かつては食道離断術に代表される外科的治療しかなく、内科医はSengstaken-Blakemore (SB) tube挿入によって一時的止血を図り、肝予備能を評価したうえで、外科医に手術を頼むしかなかったと記憶している。1980年代より始まった内視鏡治療はその後の食道・胃静脈瘤治療指針を大きく変えるもので、現在どの施設でも内視鏡的硬化療法(endoscopic injection sclerotherapy : EIS)あるいは内視鏡的静脈瘤結紮術(endoscopic variceal ligation : EVL)が第一選択の治療法として行われるようになった。我々の施設では、幕内らが食道静脈瘤に対するethanol, thrombin, polidocanolを用いたETP法によるEISを開発し、再発、再出血ない硬化療法を完成させた⁵⁾。さら

に胃静脈瘤に対しても、積極的にHistoacryl®を用いた硬化療法を行ってきた。一方、EVLはその手技の簡便性、有用性により急速に普及したが、問題点として治療後の静脈瘤再発率が高いことが指摘されている。現在、EVLに続いて血管外にEISを加える地固め法が食道静脈瘤に対する標準的治療法として行われるようになり、これによりEVL後の再発率は減少した。

本邦における食道・胃静脈瘤に対する一般的な治療指針として、緊急例では手技が簡便なEVLがEISよりしばしば行われ、待期例、予防例では、患者の状態によってEVL, EISが使い分けられている。一般にEVLは手技が簡便なことから、背景肝の肝機能の程度にかかわらず、血小板数が低下している症例にも安全に施行でき、VP3の症例ではEISよりEVLが推奨されている。一方、EISは確実な治療効果が得られるが、主にChild A, Bの肝機能が保たれている症例で施行されている。胃静脈瘤の緊急例では、Histoacryl®を用いたEISが主に行われているが、止血困難な場合、緊急でB-RTOを行う場合もみられる。一方、待

図 4. 食道・胃静脈瘤に対する治療指針

期例、予防例においては、食道静脈瘤と連続するLg-cでは血管内に硬化剤を逆流させるEISが施行され、Lg-c、Lg-cfなどの孤立性胃静脈瘤では安全かつ確実な治療効果が得られるB-RTOが選択される(図4)。本邦では出血例、待期例のみならず、予防例に対しても積極的な内視鏡治療が行われているが、アメリカ肝臓学会のガイドラインでは、出血例にはEVL、非出血例にはβ-blockerが第一選択の治療法で、予防例の内視鏡治療はあまり勧められていない⁶⁾。

3. 門脈圧亢進症のIVR治療

Multi-detector (MD) CTやmagnetic resonance imaging (MRI) などの画像診断の進歩により、門脈血行動態が容易に把握できるようになり、それに伴ってinterventional radiology (IVR) 治療が盛んに行われるようになった。門脈圧亢進症に起因する食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、胸・腹水、シャント脳症の治療として、経皮経肝側血行路塞栓術(PTO)、バルーン下逆行性経静脈的塞栓術(B-RTO)、tranjugular intrahepatic portosystemic shunt(TIPS)、部分的脾動脈塞栓術(PSE)などのIVR治療が、血行動態を把握した後、それぞれの目的に応じて選択

されている。

B-RTOは安全な手技と確実な治療効果により、孤立性胃静脈瘤のみならず血流量が多い異所性静脈瘤に対しても施行されている^{7,8)}。Dual balloon occluded embolotherapy (DBOE)はPTOとB-RTOを同時に行う塞栓術で、血流量の多い十二指腸静脈瘤などで、流入路と流出路を閉塞することにより硬化剤の体循環系への流出が防止でき、より確実な血管硬化が得られる。B-RTOは血管を塞栓する治療法であるので、治療後門脈圧の上昇を来とし、他の側副血行路が発達する可能性が考えられ、特に胃静脈瘤のB-RTO後には食道静脈瘤の再発に注意を要する。欧米で盛んに行われているTIPSは、内視鏡的治療で効果が得られない難治性の食道・胃静脈瘤、難治性の胸水、腹水あるいはPHGからの出血に対して施行され、良好な成績が得られている。

肝硬変では、脾機能亢進症による汎血球減少が臨床的にしばしば問題となる。血小板数が5万/μl未満の症例では、EISあるいは肝硬変合併肝癌例に対する肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemo-embolization: TACE)、抗癌剤治療を行う際に治療を躊躇することがある。このような門脈圧亢進症に基づく脾機能亢進症に対して、PSEが施行されるようになった。PSEによ

図 5. PSEを中心とした肝硬変の総合戦略

り脾機能亢進症による汎血球減少症が改善されるとともに、脾を介する門脈血流量が減少する。さらにPSEは脾摘出術と異なり、部分的な脾梗塞によって脾の網内系機能も一部温存することができるため、門脈圧亢進症の病態を一期的に改善できる治療法として期待される。PSEは血小板数を増やすための単独の治療法でなく、食道・胃静脈瘤に対する内視鏡治療^{9, 10)}、肝癌に対するTACE¹¹⁾、C型慢性肝炎、肝硬変に対するインターフェロン治療前に施行されるIVR治療¹²⁾として位置付けられている。さらに、PSE後、肝硬変の長期肝機能の改善も明らかにされ¹³⁾、門脈圧亢進症の治療におけるPSEの意義が改めて注目されている。したがって、PSEは肝硬変の総合戦略において、考慮すべきIVR治療法と思われる(図5)。

おわりに

本稿では、肝循環の血行動態と門脈圧亢進症に対する内視鏡治療、IVR治療を中心に述べた。門脈圧亢進症の血行動態を考えると、側副血行路を閉塞すると門脈圧は上昇し、シャントを新たに作ると門脈圧は低下する。したがって個々の症例において、側副血行動態を十分に把握したうえで、適切な治療法を決定することが重要である。当然のことであるが、「悪いシャントを閉じる」「いいシャントを残す、あるいは新たに作る」が治療法の原則となる。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Moore K, et al: Plasma endothelin immunoreactivity in liver disease and the hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 327: 1774-1778, 1992.
- 2) Pinzani M, et al: Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 110: 534-548, 1996.
- 3) Yanagisawa M, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415, 1988.
- 4) Watanabe N, et al: An endothelin receptor antagonist induces dilatation of sinusoidal endothelial fenestrae: implications for endothelin-1 in hepatic microcirculation. *J Gastroenterol* 42: 775-782, 2007.
- 5) 幕内博康, 他: 食道・胃静脈瘤の内視鏡的硬化栓塞療法—ETP法の実際と予後. *胃と腸* 20: 497-505, 1985.
- 6) Garcia-Tsao G, et al: Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 46: 922-938, 2007.
- 7) Haruta I, et al: Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO), a promising nonsurgical therapy for ectopic varices: a case report of successful treatment of duodenal varices by BRTO. *Am J Gastroenterol* 91: 2594-2597, 1996.
- 8) Ohta M, et al: Successful treatment of bleeding duodenal varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: A transjugular venous approach. *Surgery* 126: 581-583, 1999.
- 9) Taniai N, et al: Endoscopic variceal ligation (EVL) combined with partial splenic embolization (PSE). *Hepatogastroenterology* 46: 2849-2853, 1999.
- 10) Ohmoto K, et al: Prevention of variceal recurrence, bleeding, and death in cirrhosis patients with hypersplenism, especially those with severe thrombocytopenia. *Hepatogastroenterology* 50: 1766-1769, 2003.
- 11) Han MJ, et al: Partial splenic embolization for hypersplenism concomitant with or after arterial embolization of hepatocellular carcinoma in 30 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 20: 125-127, 1997.
- 12) Sangro B, et al: Partial splenic embolization for the treatment of hypersplenism in cirrhosis. *Hepatology* 18: 309-314, 1993.
- 13) Tajiri T, et al: Long-term hematological and biochemical effects of partial splenic embolization in hepatic cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 49: 1445-1448, 2002.