

消化器系疾患分野 (8)

バッド・キアリ症候群

1. 概要

バッド・キアリ症候群とは、肝静脈の主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞や狭窄により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。本邦では肝部下大静脈の閉塞、特に膜様の閉塞による発症例が多い。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害、下腿浮腫、下肢静脈瘤、胸腹壁の上行性皮下静脈怒張などの症候を示す。多くは慢性の経過をとるが、急性閉塞や狭窄も起こり得る。原因の明らかでない原発性バッド・キアリ症候群と原因の明らかな続発性バッド・キアリ症候群とがある。続発性バッド・キアリ症候群の原因としては、肝癌、転移性肝腫瘍、うっ血性心疾患などがある。肝静脈のみの閉塞例はキアリ病とも称されるが、肝静脈末梢枝の非血栓性閉塞により生じる veno-occlusive disease とは区別される。

2. 疫学

厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班の全国調査では、有病率は人口100万人当たり2.4人、年間推定発病率は人口100人当たり0.34人と極めて少ない。診療を受けている全国の1年間の患者数は約270人前後である。また、剖検例での本症の頻度は473,520例中92例(0.02%)と極めて稀である。男女比は1:0.7、発病時の年齢は20~60代に幅広く分布しており、平均年齢は43.0歳である。

杉浦は本症の病型を以下の4つに分類している。

I型：横隔膜直下の肝部下大静脈の膜様閉塞例、このうち肝静脈の一部が開存する場合をIa、すべて閉塞している場合をIb

II型：下大静脈の1/2から数椎体にわたる完全閉塞例

III型：膜様閉塞に肝部下大静脈全長の狭窄を伴う例

IV型：肝静脈のみの閉塞例

出現頻度は各々34.4%、11.5%、26.0%、7.0%、5.1%と報告している。全国集計によれば89%が下大静脈閉塞を伴っており、肝部下大静脈の膜様閉塞が53%と高率で、肝静脈のみの閉塞例は5%と少ない。

3. 原因

本症の病因は明らかでない例が66%（平嶋、349/529）と多く、我が国では肝部下大静脈膜様閉塞例が中村らの報告では85%（71/84）と多い。肝部下大静脈の膜様閉塞や肝静脈起始部の限局した狭窄や閉塞例はアジア、アフリカ地域で多く、欧米では少ない。

本症の発生は広岡のArantius静脈管の異常をもとに発症するとする先天的血管形成異常説が考えられてきた。最近では、本症の発症が中高年以降で多いことや、膜様構造や肝静脈起始部の狭窄や閉塞が血栓とその器質化によってその発生が説明できることから後天的な血栓説も考えられ

ている。

これに対して欧米においては、肝静脈閉塞の多くは基礎疾患を有することが多く、Mitchel は 70% と報告している。基礎疾患としては、血液疾患（真性多血症、発作性夜間血色素尿症、骨髓線維症）、経口避妊剤の使用、妊娠出産、腹腔内感染、血管炎（ベーチェット病、全身性エリテマトーデス）、血液凝固異常（アンチトロンビンⅢ欠損症、protein C 欠損症）などの血栓を生じやすい疾患に多い。

4. 症状

バッド・キアリ症候群は発症形式により急性型と慢性型に分けられる。急性型は一般に予後不良であり、腹痛、嘔吐、急速な肝腫大及び腹水にて発症し、1～4週間で肝不全により死の転帰をたどる重篤な疾患であるが、本邦では極めて稀である。一方、慢性型は 80% を占め、多くの場合は無症状に発症し、次第に下腿浮腫、腹水、腹壁皮下静脈怒張、食道・胃静脈瘤を認める。

5. 合併症

進行すると肝硬変や肝不全に至り、肝細胞癌を合併することもある。

6. 治療法

肝静脈主幹あるいは肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄に対しては臨床症状、閉塞・狭窄の病態に対応して、カテーテルによる開通術や拡張術、ステント留置あるいは閉塞・狭窄を直接解除する手術、もしくは閉塞・狭窄部上下の大静脈のシャント手術などを選択する。急性症例で、肝静脈末梢まで血栓閉塞している際には、肝切離し、切離面－右心房吻合術も選択肢となる。肝不全例に対しては、肝移植術を考慮する。

また、門脈圧亢進症を来すため、食道・胃静脈瘤と、脾機能亢進に伴う汎血球減少症も治療対象となる。

【食道静脈瘤に対しては】

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的硬化療法、内視鏡的静脈瘤結紮術などの内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、または待期手術、ないしはその併用療法を考慮する。
3. 未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療、または予防手術、ないしはその併用療法を考慮する。
4. 単独手術療法としては、下部食道を離断し、脾摘術、下部食道・胃上部の血行遮断を加えた「直達手術」、または「選択的シャント手術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾摘術および下部食道・胃上部の血行遮断術」を考慮する。

【胃静脈瘤に対しては】

1. 食道静脈瘤と連続して存在する噴門部の胃静脈瘤に対しては、前項の食道静脈瘤の治療に準じた治療にて対処する。
2. 孤立性胃静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は

緊急手術も考慮する。

3. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: B-RT0) などの血管内治療、または待期手術を考慮する。
4. 未出血の症例では、胃内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療、血管内治療、または予防手術を考慮する。
5. 手術方法としては「脾摘術および胃上部の血行遮断術」を考慮する。

【脾腫、脾機能亢進症に対して】

巨脾に合併する症状（疼痛、圧迫）が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少（血小板 5×10^4 以下、白血球 3,000 以下、赤血球 300×10^4 以下のいずれか 1 項目）で出血傾向などの合併症があり、内科的治療が難しい症例では部分脾動脈塞栓術ないし脾摘術を考慮する。

7. 研究班

門脈血行異常に関する調査研究

- 森安 史典（東京医科大学 内科学第四講座）
橋爪 誠（九州大学大学院医学研究院先端医療医学）
江口 晋（長崎大学大学院 移植・消化器外科）
川崎 誠治（順天堂大学肝胆膵外科）
北野 正剛（大分大学）
前原 喜彦（九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科）
馬場 俊之（昭和大学内科学講座消化器内科学部門）
塩見 進（大阪市立大学大学院医学研究科核医学）
小嶋 哲人（名古屋大学大学院医学系研究科病態解析学講座）
國吉 幸男（琉球大学大学院胸部心臓血管外科学講座）
廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
中沼 安二（金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学）
鹿毛 政義（久留米大学医学部病理学教室）
松谷 正一（千葉県立保健医療大学健康科学部看護学科）
吉田 寛（日本医科大学多摩永山病院外科）
福井 博（奈良県立医科大学第三内科）
小原 勝敏（福島県立医科大学附属病院内視鏡診断部）
坂井田 功（山口大学大学院医学研究科消化器病態内科学）
國分 茂博（順天堂大学医学部附属練馬病院消化器内科）

消化器系疾患分野（8）

特発性門脈圧亢進症

1. 概要

特発性門脈圧亢進症とは、肝内末梢門脈枝の閉塞、狭窄により門脈圧亢進症に至る原因不明の疾患をいう。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害などの症候を示す。通常、肝硬変に至ることはなく、肝細胞癌の母地にはならない。本症の病因は未だ不明であるが、肝内末梢門脈血栓説、脾原説、自己免疫異常説などが言われている。

1883年にG. Bantiは、肝硬変のような明らかな原因がなく、著明な脾腫と門脈圧亢進をきたす原因不明の疾患が存在すると報告した。また、この疾患の本態は脾臓にあり、病理学的特徴として脾臓内にはfibroadeniaが認められると報告した。この疾患はBanti病と命名された。さらに、1967年にBoyerらは、Banti病の中で肝硬変を除外し、門脈圧が上昇し、著明な脾腫をきたす原因不明の疾患の存在を報告し、特発性門脈圧亢進症（idiopathic portal hypertension: IPH）と命名しその疾患概念を確立した。

2. 疫学

IPHは比較的稀な疾患で、年間有病者数は920人（95%信頼区間:640~1,070）であり、このうち約18%が年間の新発生患者数である。厚生労働省特定疾患門脈血行異常症調査研究班による全国疫学調査の結果では、都会に比し農村地帯にやや多い傾向がみられる。また、食生活では、欧米型より日本型の場合にやや多発傾向がある。男女比は約1:3、発症のピークは40~50歳代で、平均年齢は49.4歳（男性41.7歳、女性51.9歳）である。

3. 原因

本症の原因は不明で、肝内末梢門脈血栓説、脾原説、自己免疫異常説などがある。本症と肝炎ウイルス（B型肝炎ウイルスやC型肝炎ウイルス）との関連についてはPCR法を用いた最近の詳細な検討の結果否定的である。一方、本症は、中年女性に多発し、血清学的検査で自己免疫疾患と類似した特徴が認められ、自己免疫病を合併する頻度も高いことからその病因として自己免疫異常が考えられている。

厚生労働省特定疾患の研究班の報告では、IPH患者末梢血リンパ球を用いた抑制性T細胞（Ts）機能の検討で、Ts機能の低下を認め、また、自己免疫性疾患と同様、自己リンパ球混合培養試験（autologous mixed lymphocyte reaction; AMLR）で著しい低下が認められている。したがって、IPHにおいてはT細胞の自己認識機構に問題があると考えられている。また、本症患者の末梢血リンパ球及び脾臓細胞で、Vβ9T細胞レセプター（TCR）をもつT細胞が有意に増加していることが報告されている。また、Vβ9陽性T細胞を直接活性化するスーパー抗原が存在することが最近分かってきており、本症病因の解明に期待が持たれている。さらに、本症患者の血清中のCTGF（connective tissue growth factor）値が高値を示すことが報告されており、本症の病因として注目されている。なお、IPH肝組織特異タンパクの解析の結果、特異的なネットワークを認め、ヒートショックプロテイン（HSP）がその候補として挙げられている。また、抗血管内皮細胞抗体（AECA）が関与している可能性も考えられている。

4. 症状

重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害などの症状を示す。肝硬変に至ることはなく、肝細胞癌を発症することもないといわれている。

5. 合併症

しばしば門脈血栓を合併し肝外門脈閉塞症に至ることもある。

6. 治療法

IPH の治療対象は、門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤出血と、脾機能亢進に伴う汎血球減少症である。

【食道静脈瘤に対しては】

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的硬化療法、内視鏡的静脈瘤結紮術などの内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、または待期手術、ないしはその併用療法を考慮する。
3. 未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療、または予防手術、ないしはその併用療法を考慮する。
4. 単独手術療法としては、下部食道を離断し、脾摘術、下部食道・胃上部の血行遮断を加えた「直達手術」、または「選択的シャント手術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾摘術および下部食道・胃上部の血行遮断術」を考慮する。

【胃静脈瘤に対しては】

1. 食道静脈瘤と連続して存在する噴門部の胃静脈瘤に対しては、前項の食道静脈瘤の治療に準じた治療にて対処する。
2. 孤立性胃静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
3. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (balloon-occluded retrograde transvenous obliteration : B-RTO) などの血管内治療、または待期手術を考慮する。
4. 未出血の症例では、胃内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療、血管内治療、または予防手術を考慮する。
5. 手術方法としては「脾摘術および胃上部の血行遮断術」を考慮する。

【脾腫、脾機能亢進症に対して】

巨脾に合併する症状（疼痛、圧迫）が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少（血小板 5×10^4 以下、白血球 3,000 以下、赤血球 300×10^4 以下のいずれか 1 項目）で出血傾向などの

合併症があり、内科的治療が難しい症例では部分脾動脈塞栓術ないし脾摘術を考慮する。

7. 研究班

門脈血行異常に関する調査研究

- 森安 史典（東京医科大学 内科学第四講座）
橋爪 誠（九州大学大学院医学研究院先端医療医学）
江口 晋（長崎大学大学院 移植・消化器外科）
川崎 誠治（順天堂大学肝胆膵外科）
北野 正剛（大分大学）
前原 喜彦（九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科）
馬場 俊之（昭和大学内科学講座消化器内科学部門）
塩見 進（大阪市立大学大学院医学研究科核医学）
小嶋 哲人（名古屋大学大学院医学系研究科病態解析学講座）
國吉 幸男（琉球大学大学院胸部心臓血管外科学講座）
廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
中沼 安二（金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学）
鹿毛 政義（久留米大学医学部病理学教室）
松谷 正一（千葉県立保健医療大学健康科学部看護学科）
吉田 寛（日本医科大学多摩永山病院外科）
福井 博（奈良県立医科大学第三内科）
小原 勝敏（福島県立医科大学附属病院内視鏡診断部）
坂井田 功（山口大学大学院医学研究科消化器病態内科学）
國分 茂博（順天堂大学医学部附属練馬病院消化器内科）

消化器系疾患分野（8）

肝外門脈閉塞症

1. 概要

肝外門脈閉塞症（extrahepatic portal obstruction: EH0）とは、肝門部を含めた肝外門脈の閉塞により門脈圧亢進症に至る症候群をいう。重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害などの症候を示す。分類として、原発性肝外門脈閉塞症と続発性肝外門脈閉塞症とがある。原発性肝外門脈閉塞症の病因は未だ不明であるが、血管形成異常、血液凝固異常、骨髄増殖性疾患の関与が言われている。続発性肝外門脈閉塞症をきたすものとしては、新生児臍炎、腫瘍、肝硬変や特発性門脈圧亢進症に伴う肝外門脈血栓、胆嚢胆管炎、膵炎、腹腔内手術、血液疾患（骨髄増殖性疾患）などがある。

2. 疫学

2004年の年間受療患者数は340～560人と推定され、男女比は約1:0.6とやや男性に多い。確定診断時の年齢は、20歳未満が一番多く、次に40～50歳代が続き、2峰性のピークを認める。確定診断時の平均年齢は33歳である（2005年全国疫学調査）。本症は門脈圧亢進症をきたす疾患のうちでは肝硬変症、特発性門脈圧亢進症に次いで第3位であるが、その頻度は比較的少なく、厚生省特定疾患門脈血行異常症調査研究班の全国集計では1978年をピークに近年減少の傾向にある。

3. 原因

原発性肝外門脈閉塞症の原因は不明であるが、その多くが小児期発症例であり、従来は門脈幹の無形成や、門脈の走行異常などの先天性奇形が原因と考えられていた。しかし、頻度は極めて少なく、出生直後の臍炎、新生児期敗血症、臍静脈のカテーテル施行、乳幼児期の門脈系血管炎など、出生後乳幼児期に起きた腹腔内感染や臍炎などによる門脈の血栓性静脈炎によるものが存在すると考えられている。また、感染の既往の認められない症例も多く、世界的には本症がインド、東南アジアなど比較的発展途上国に多いことから、衛生環境との関連が強く疑われている。続発性肝外門脈閉塞症は、肝硬変、特発性門脈圧亢進症などの門脈圧亢進に続発する場合や、胆道系疾患（胆嚢胆管炎、総胆管結石）、血液疾患（アンチトロンビンⅢ欠乏症、多血症、白血病など）、肝門部腫瘍、膵腫瘍、慢性膵炎、開腹手術（特に胆石手術後）、脾静脈・腸間膜静脈閉塞等に続発する場合がある。門脈内に血栓が形成される場合や、門脈内に腫瘍が浸潤する場合がある。

4. 症状

重症度に応じ易出血性食道・胃静脈瘤、異所性静脈瘤、門脈圧亢進症性胃症、腹水、肝性脳症、出血傾向、脾腫、貧血、肝機能障害などの症状を示す。

5. 合併症

肝硬変、特発性門脈圧亢進症、胆道系疾患（胆嚢胆管炎、総胆管結石）、血液疾患（アンチトロンビンⅢ欠乏症、多血症、白血病など）、肝門部腫瘍、脾腫瘍、慢性脾炎、開腹手術（特に胆石手術後）の合併症として本症を生じることが多い。

6. 治療法

肝外門脈閉塞症の中でも早期門脈血栓症の場合は、門脈血流の再開通が可能な場合がある。早期門脈血栓症に対しては、抗凝固療法、血栓溶解療法、血管内治療（IVR）などが行われる。それ以外の肝外門脈閉塞症の治療対象は、門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤出血と、脾機能亢進に伴う汎血球減少症となる。

【食道静脈瘤に対しては】

1. 食道静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的硬化療法、内視鏡的静脈瘤結紮術などの内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
2. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、または待期手術、ないしはその併用療法を考慮する。
3. 未出血の症例では、食道内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療、または予防手術、ないしはその併用療法を考慮する。
4. 単独手術療法としては、下部食道を離断し、脾摘術、下部食道・胃上部の血行遮断を加えた「直達手術」、または「選択的シャント手術」を考慮する。内視鏡的治療との併用手術療法としては、「脾摘術および下部食道・胃上部の血行遮断術」を考慮する。

【胃静脈瘤に対しては】

1. 食道静脈瘤と連続して存在する噴門部の胃静脈瘤に対しては、前項の食道静脈瘤の治療に準じた治療にて対処する。
2. 孤立性胃静脈瘤破裂による出血中の症例では一般的出血ショック対策、バルーンタンポナーデ法などで対症的に管理し、可及的すみやかに内視鏡的治療を行う。上記治療にても止血困難な場合は緊急手術も考慮する。
3. 一時止血が得られた症例では状態改善後、内視鏡的治療の継続、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術（balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: B-RTO）などの血管内治療、または待期手術を考慮する。
4. 未出血の症例では、胃内視鏡所見を参考にして内視鏡的治療、血管内治療、または予防手術を考慮する。
5. 手術方法としては「脾摘術および胃上部の血行遮断術」を考慮する。

【脾腫、脾機能亢進症に対して】

巨脾に合併する症状（疼痛、圧迫）が著しいとき、および脾腫が原因と考えられる高度の血球減少（血小板 5×10^4 以下、白血球 3,000 以下、赤血球 300×10^4 以下のいずれか 1 項目）で出血傾向などの合併症があり、内科的治療が難しい症例では部分脾動脈塞栓術ないし脾摘術を考慮する。

7. 研究班

門脈血行異常に関する調査研究

- 森安 史典（東京医科大学 内科学第四講座）
橋爪 誠（九州大学大学院医学研究院先端医療医学）
江口 晋（長崎大学大学院 移植・消化器外科）
川崎 誠治（順天堂大学肝胆膵外科）
北野 正剛（大分大学）
前原 喜彦（九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科）
馬場 俊之（昭和大学内科学講座消化器内科学部門）
塩見 進（大阪市立大学大学院医学研究科核医学）
小嶋 哲人（名古屋大学大学院医学系研究科病態解析学講座）
國吉 幸男（琉球大学大学院胸部心臓血管外科学講座）
廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）
中沼 安二（金沢大学医薬保健研究域医学系形態機能病理学）
鹿毛 政義（久留米大学医学部病理学教室）
松谷 正一（千葉県立保健医療大学健康科学部看護学科）
吉田 寛（日本医科大学多摩永山病院外科）
福井 博（奈良県立医科大学第三内科）
小原 勝敏（福島県立医科大学附属病院内視鏡診断部）
坂井田 功（山口大学大学院医学研究科消化器病態内科学）
國分 茂博（順天堂大学医学部附属練馬病院消化器内科）