

原

著

## 原発性胆汁性肝硬変における食道静脈瘤の 特異性に関する臨床的研究

新潟大学医学部第三内科学教室（主任：市田文弘教授）

須田陽子

Clinical Studies on the Characteristic of the Esophageal Varices  
with Patients of Primary Biliary Cirrhosis

Youko SUDA

*The Third Department of Internal Medicine, Niigata  
University School of Medicine  
(Director: Prof. Fumihiko ICHIDA)*

The characteristic of esophageal varices and anticipation of risky varices were investigated in patients with primary biliary cirrhosis (PBC).

Endoscopically, Two groups of patients were distinguished: Group I comprised of 18 patients without esophageal varices and group II comprised of 12 patients with risky varices. Two groups were compared clinically, serologically and histologically.

The results were as follows;

1) Hemostasis of variceal hemorrhage was very difficult in spite of giving various treatment.

2) On hemodynamic study by percutaneous transhepatic portal vein catheterization, portal venous pressure was very high and collateral channel was only coronary vein leading to the esophageal varices in patients with PBC.

3) Histologically dilatation of the portal vein branches and aberrant vasculature in portal vein lesions and parenchyma were observed in many specimens from early histological stage.

4) Variceal hemorrhage was experienced even in histologically early stage (stage I).

Reprint requests to: Youko SUDA,  
the Third Department of Internal  
Medicine, Niigata University School  
of Medicine, Asahimachidori 1, Niigata  
City, 951, JAPAN.

別冊請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第三内科学教室

須田陽子

5) Risky varices were observed in patients of asymptomatic PBC, and hematemesis was the initial symptom in two patients.

6) Bleeding from esophageal varices was one of the most common causes of death in the patients with PBC.

7) When remarkable splenomegaly was observed, risky varices were anticipated.

8) ALP was considered to be the marker of the esophageal varices being in the accelerated phase. We should observe the esophageal varices more carefully when serum concentrations of ALP were more than 2,000 IU/L.

Key words: primary biliary cirrhosis, esophageal varices, portal hypertension, ALP, splenomegaly.

原発性胆汁性肝硬変, 食道静脈瘤, 門脈圧亢進症, アルカリフォスファターゼ, 脾腫.

## I. 緒 言

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis, 以下 PBC) は, 中等大小葉間胆管ないし隔壁胆管に初発病変をもつ慢性肝内胆汁うっ滞を呈する代表的な自己免疫疾患として本邦でも報告が増加している. PBC の臨床症状においては, 黄疸や皮膚掻痒感など, 胆汁うっ滞に基づく自覚症状が強調されている. PBC は疾患名に「肝硬変」とあるが, 慢性肝疾患の終末像であるいわゆる肝硬変は Scheuer の病期分類で stage IV のみである. それにもかかわらず出血の危険の高い食道静脈瘤が組織学的に早期の段階にも出現し, さらに, 食道静脈瘤の出血は各種処置に抵抗し予後を左右する主要な因子となっている. そこで, 今回, PBC 症例における食道静脈瘤に関して出血時の治療に対する反応性, 門脈血行動態, 肝組織所見との関連, 臨床像, 死因などの点からその特異性を検索し, さらに, 出血の危険性の高い食道静脈瘤出現の予知に関して黄疸, 脾腫および血液生化学検査などの面から検討を加えたのでその大要を報告する.

## II. 対象及び方法

新潟大学医学部第3内科学教室および関連病院において昭和42年から昭和61年に組織学的に PBC と診断した71例を対象した.

PBC 71例のうち内視鏡による食道静脈瘤の検索施行例は35例であったが, これらを食道静脈瘤所見により分類すると, 食道静脈瘤のない no varices 群18例, 食道静脈瘤内視鏡所見記載基準で F 2 以上かつ R-C sign (++) 以上の出血の危険性があると考えられる risky varices 群は12例であった. このうち, risky varices までに増悪し, 経過が追えた症例は3例であった. その

他の5例には軽度から中等度の食道静脈瘤を認めた.

これらの PBC 症例について臨床所見, 臨床経過, 肝組織像, 発見動機および予後などと食道静脈瘤の関係, および門脈血行動態上の特徴について臨床的に検討した. 尚, 門脈血行動態の検索は経皮経肝門脈カテーテル法 (percutaneous transhepatic portal vein catheterization: PTP) により行い, 脾腫については腹部超音波検査による計測を行い, 数量化して検討した.

## III. 結 果

### 1) 食道静脈瘤出血に対する治療経過 (Fig. 1)

経過中に食道静脈瘤出血をみた症例は12例であった. これらに対し全例に Sengstaken-Blakemore tube によるバルーンタンポナーデを施行したが, 半数の6例は止血しえず出血死した. 最近の症例には, 経皮経肝塞栓療法 (percutaneous transhepatic obliteration: PTO) や内視鏡的硬化療法 (endoscopic injection sclerotherapy: EIS) を併用した. PTO を2例に施行したが, 止血しえなかった. EIS は3例に施行し, うち2例は EIS と再出血を繰り返したが最終的に止血可能であった. しかし, 1例は EIS では止血しえず, PTO を併用するも無効であり, 緊急手術を行ったが救命できなかった. 肝予備能が比較的保たれていた1例に対しては食道離断および脾摘術を施行し救命できた. PBC における食道静脈瘤出血に対し止血救命しえた症例は, 合計3例 (25%) にすぎず, 他の慢性肝疾患に伴う食道静脈瘤出血と異なる態度をとり各種処置に抵抗性であった.

### 2) 門脈系における血行動態 (Fig. 2, Fig. 3)

止血困難の原因を明らかにするため門脈系の血行動態を検討した. risky varices を有する PBC 症例5例に対し PTP を施行し, 門脈造影および門脈圧測定を行い,

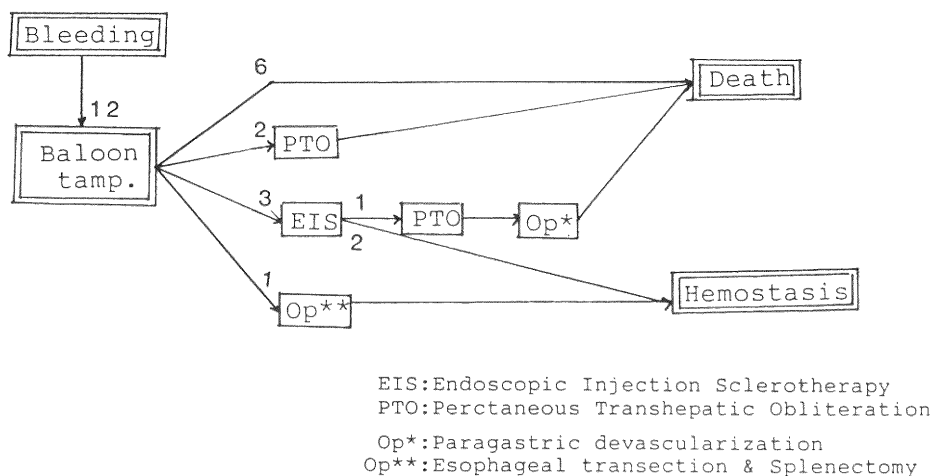


Fig. 1 Clinical Courses of Patients with Ruptured Varices.

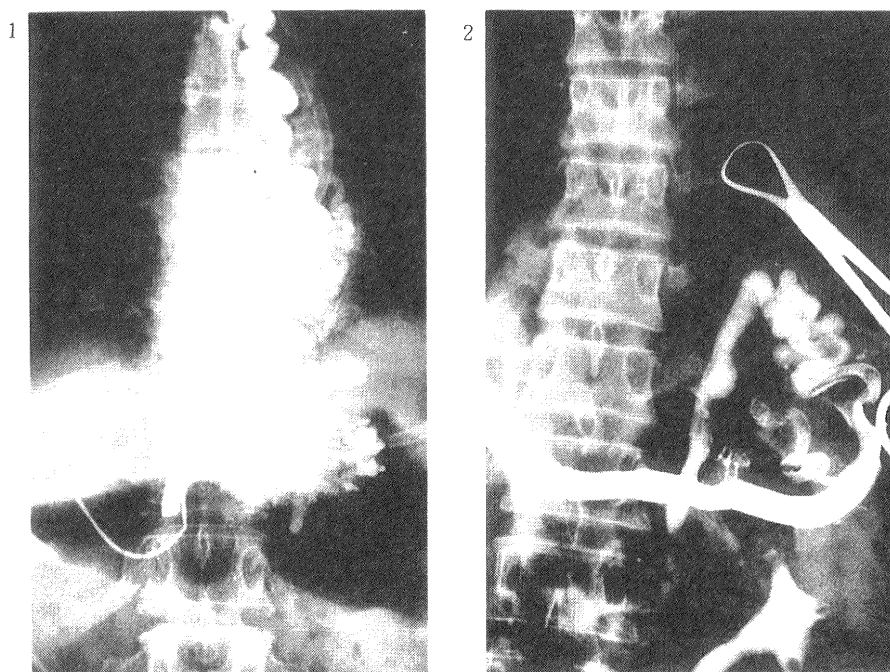


Fig. 2 1. Portogram in case of PBC.

2. Portogram in case of liver cirrhosis with systemic shunt.

通常の肝硬変17例との比較を行った。肝硬変においては傍食道側副血行路のみをもつ症例が10例、傍口静脈や左静脈へのシャントなど他方向へぬける側副路のみの症例4例、傍食道と他方向の両方に側副路をもつ症例3例と種々な側副血行路を認めたのに対し、PBC 症例は5例

とも全て側副路は傍食道にのみ向かっていた。門脈圧測定では肝硬変17例の門脈圧の平均値が  $324 \pm 60.1 \text{ mmHg}$  と高値であったが、PBC 5例では  $406 \pm 54.8 \text{ mmHg}$  と著明な高値であり、この2群間の門脈圧に有意差を認めた。また、PBC 症例と同様の傍食道側副路のみをも

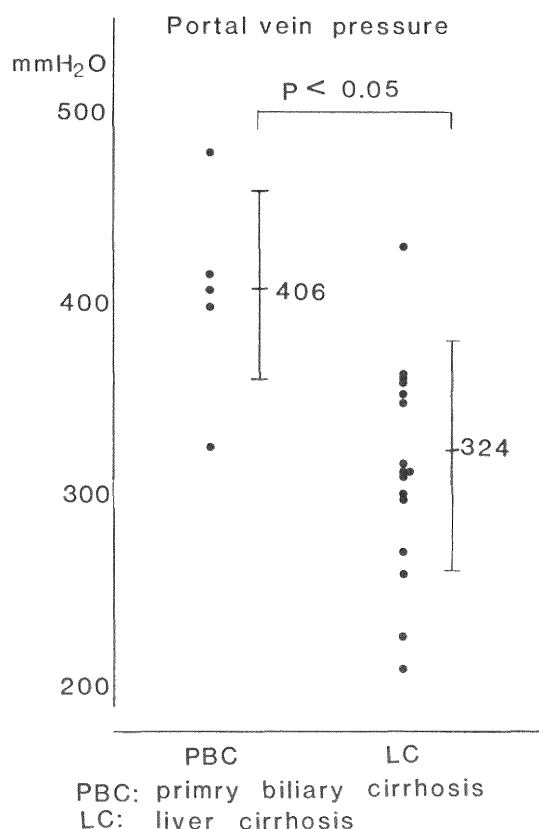


Fig. 3

つ肝硬変10例の門脈圧の平均値は  $350 \pm 44.3 \text{ mmH}_2\text{O}$  であり、PBC ではこれと比較して門脈圧が高い傾向にあった。

### 3) 肝組織における門脈系の変化 (table 1, table 2, Fig. 4)

著明な門脈圧亢進に関して肝硬変に至る以前の病期における門脈系の変化を組織学的に検討した。主な変化は門脈域および実質内における異常血行路と考えられる小血管の増生と門脈の拡張であった。異常血行路は35標本中22標本 (62.9%) に認め、病期に関係なく存在した。門脈の拡張は35標本中13標本 (37.15%) に認めた。この所見も病期による出現頻度に差はなかった。

### 4) 肝組織学的病期分類と食道静脈瘤 (Fig. 5)

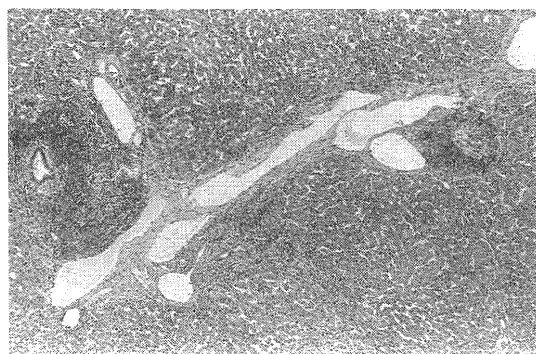
組織学的に早期より門脈系に変化が認められたのでPBCの病期分類 (Scheuer) 別に食道静脈瘤の程度を検討した。risky varices は chronic non-suppurative destructive cholangitis (CNSDC) を示す stage I では12例中1例 (8.3%)、ductular proliferation を示

**Table 1** Number of specimens with Aberrant Vasculature in each stage

	Aberrant Vasculature		No. of specimen
	(+)	(-)	
stage I	8	7	15
stage II	8	2	10
stage III	6	4	10
total	22	13	35

**Table 2** Number of specimens with Dilatation of Portal Vein Branches

	Dilatation of Portal Vein Branches		No. of specimens
	(+)	(-)	
stage I	3	12	15
stage II	6	4	10
stage III	4	6	10
total	13	22	35



**Fig. 4** CNSDC and aberrant vasculature were observed (x 20 H.E.)

す stage II では7例中2例 (28.6%)、scarring を示す stage III では6例中4例 (66.7%)、肝硬変に至った stage IV では5例全例と病期が進むほど高率に認めたが、肝硬変に至る以前の線維化の軽度な早期より risky varices を認めており、stage I にもかかわらず食道静脈瘤出血をきたした症例も経験した。

### 5) PBC 症例の初発症状と食道静脈瘤 (Table 3)

組織学的には早期より risky varices が認められが臨床的にみると、初発症状は検診など偶然の機会での血液生化学検査成績の異常、皮膚掻痒感や黄疸が大部分を占め、それらは各々21例 (29.5%)、18例 (25.4%)、13例

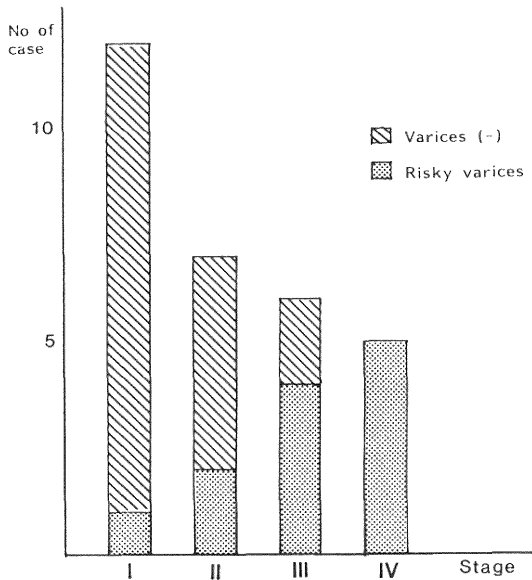


Fig. 5 Relation between Esophageal varices and stage of PBC (Scheuer).

Table 3 Initial Symptoms

Abnormal laboratory test	21
Pruritus	18
Jaundice	13
Hepatomegaly	4
Lassitude	4
Arthralgia	2
Hematemesis	2
rt.Hypochondralgia	2
lt.Hypochondralgia	1
Xanthoma	1
Lymphadenopathy	1
Abdominal distension	1
Raynaud phenomenon	1

(18.3%)であった。食道静脈瘤出血による吐血を契機に初めて PBC と診断した症例は2例であった。

#### 6) PBC 症例の死亡原因と食道静脈瘤 (Table 4)

食道静脈瘤出血例の予後に対する影響をみるため PBC 71例の死因を検討した。死亡例は26例であり、死因別にみると肝不全11例、食道静脈瘤出血9例、肝細胞癌1例、その他、脳血管障害2例、髄膜炎1例、アミロイドー

Table 4 Cause of death (N=26)

Hepatic failure	11
Rupture of esophageal varices	9
Hepatocellular carcinoma	1
Cerebrovascular disease	2
Meningitis	1
Amyloidosis	1
Heart failure	1

ス1例、心不全1例であった。食道静脈瘤出血は PBC の死因の34.6%であり、肝不全とともに主要な死亡原因であった。

#### 7) 黄疸と食道静脈瘤 (Fig. 6)

このように病初期より出現し、予後を左右する重要な因子の一つである食道静脈瘤の予見が臨床所見や血液生化学所見で可能かどうかについて検討した。PBC において特徴的な理学所見である黄疸との関係では、no varices 群18例のうち15例 (83.3%) が無黄疸例であった。一方、risky varices 群は12例であり、無黄疸例と黄疸

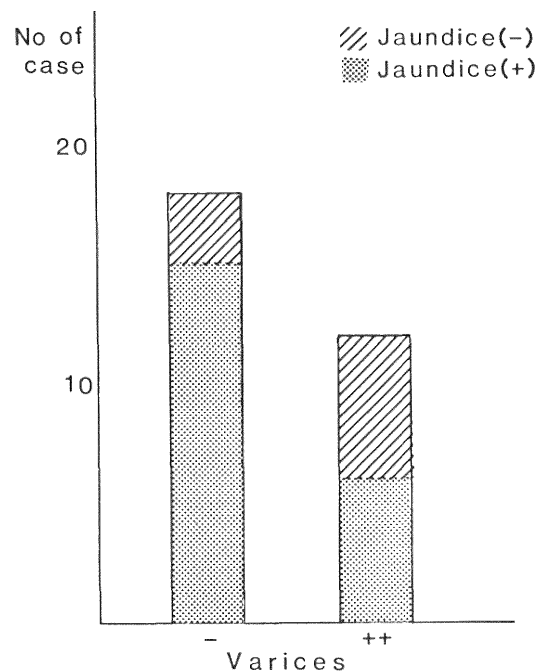


Fig. 6 Relation between jaundice and grade of varices in patients with PBC.

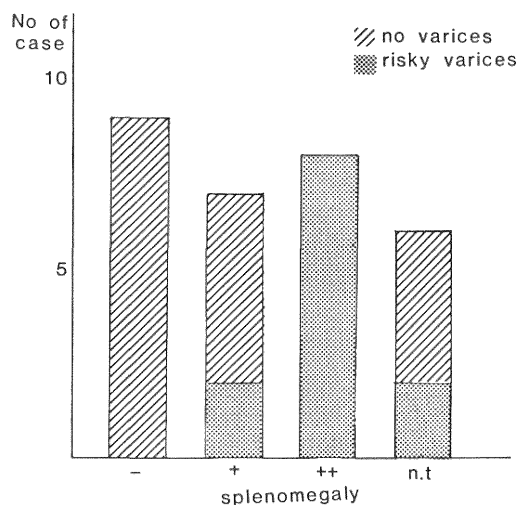


Fig. 7 Relation between splenomegaly and grade of varices in patients with PBC.

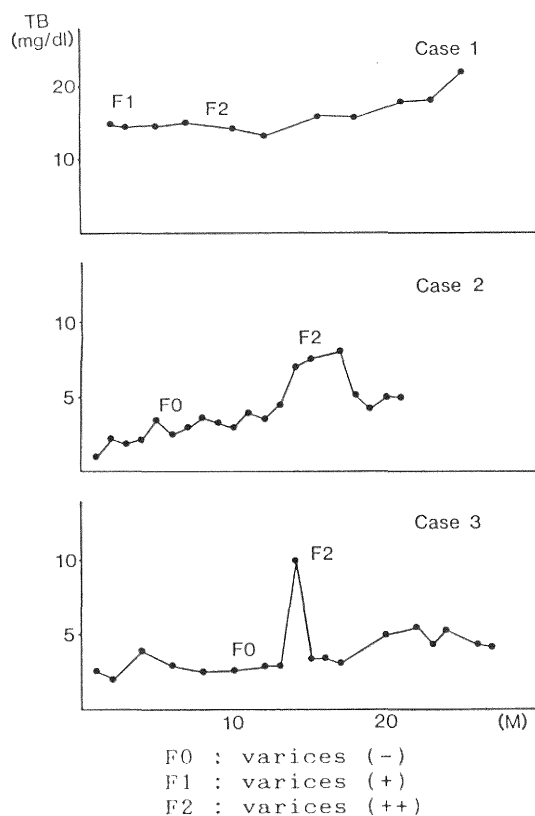


Fig. 8 Relation between serum Total Bilirubin level and grade of varices.

を有する例が各々6例ずつであった。黄疸が存在しても食道静脈瘤のない症例や、risky varicesがあっても黄疸が存在しない症例があり、黄疸と食道静脈瘤の程度との間に相関はなかった。

#### 8) 脾腫と食道静脈瘤 (Fig. 7)

脾腫と食道静脈瘤の関係については、腹部超音波検査により、spleen index (S. I) を算出し、22以上を脾腫 (+) とした。内視鏡施行例35例において超音波検査を施行した24例のうち、脾腫 (-) の9例には全て食道静脈瘤を認めなかった。また、spleen index が100を越す高度な脾腫を有する症例8例は全例とも risky varices を認めた。中等度の脾腫 ( $22 \leq S. I \leq 100$ ) の症例では、no varices 群5例、risky varices 群2例であった。

#### 9) 血液生化学検査成績と食道静脈瘤 (Fig. 8, Fig. 9, Fig. 10)

内視鏡的に risky varices までに増悪し、その経過が追えた3例での血液生化学検査成績の推移より、食道静脈瘤の増悪を示唆する検査項目の有無を検討した。ビリ

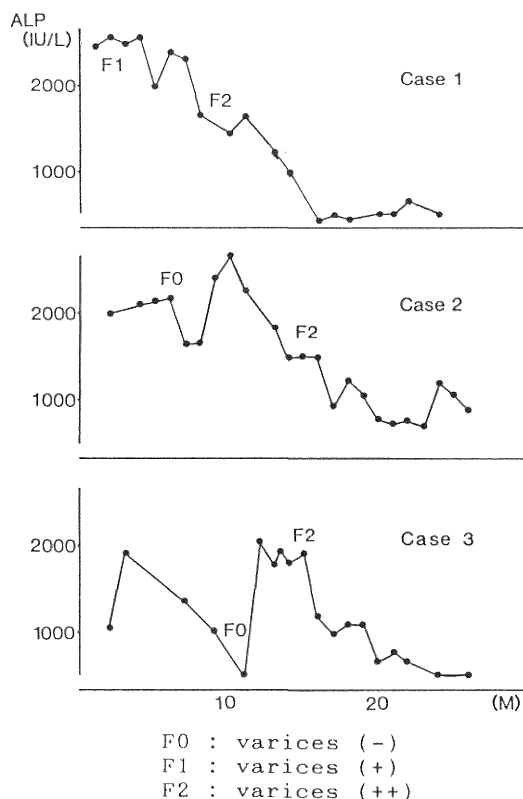


Fig. 9 Relation between serum ALP level and grade of varices.

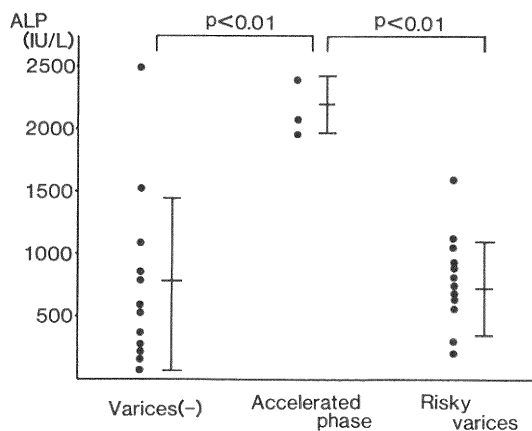


Fig. 10 Serum ALP levels in PBC patients with or without esophageal varices.

ルビン値は、次第に増加する傾向にあったが、食道静脈瘤との関連性は認めなかった。一方、ALP 値は興味ある変動を示した。すなわち図 9 における F 2 以前、換言すると、内視鏡的に食道静脈瘤を認めないか、若しくは軽度であった時期から risky varices となった時期の間の増悪期と考えると、この時期の ALP 値は 3 例とも 2000 (IU/L) 以上の著しい高値を持続していた。すなわち、ALP の著明な高値は risky varices の出現に先立った。そして、risky varices となった後は ALP 値は次第に低下し、軽度から中等度の高値となった。この増悪期における ALP 値は食道静脈瘤を認めない症例や risky varices を有する症例の ALP 値に比較し有意に高値であった。

#### IV. 考 察

PBC は抗ミトコンドリア抗体陽性、IgM の高値、ALP 値や総コレステロール値の上昇などを伴う肝内胆汁うっ滞症としてその臨床的特徴が明らかになり<sup>1)</sup>、門脈圧亢進症としての早期の食道静脈瘤形成も注目されつつある。この食道静脈瘤出血は 25% の止血率であり治療に抵抗性であった。血行動態的にみると PBC においては、PTP 時に測定した門脈圧は肝硬変のそれに比べて高く、側副血行路は傍食道にのみ向かっているという特徴を認めた。食道静脈瘤出血の止血が困難で消化管出血による死亡率が高かったのは、門脈圧の高値と肝硬変にみられるような大循環系への側副血行の発達不足により、食道静脈瘤の血流が他の側副路に改変されないことに一因があると考えられた<sup>2)3)4)</sup>。

著明な門脈圧亢進に関して、PBC 症例では早期の病期より門脈域や小葉内の異常血管や門脈の拡張が組織学上特徴的であり、早期からの門脈血流の変動が推測された。門脈圧亢進症の機序は、肝硬変では再生結節に伴う intrahepatic block に起因するとされるが、PBC ではこれとは異なり、主病変である中等大の小葉間胆管を含む門脈域の変化と細胞浸潤により presinusoidal の抵抗が増加するためであるといわれている<sup>5)</sup>。

Scheuer<sup>6)</sup> は PBC を組織学的に 4 期に分類している。慢性び慢性肝疾患の終末像である肝硬変は IV 期のみであるにもかかわらず、PBC では I 期や II 期の早期においても risky varices を認めている<sup>7)</sup>。Zeegen ら<sup>2)</sup> も、食道静脈瘤からの出血は肝硬変を伴う症例と伴わない症例とに有意な差が認められなかったとしている。さらに、Kew ら<sup>8)</sup> は PBC 109 例のうち 50 例 (47%) に門脈圧亢進症を認めたが、肝臓の線維化と門脈圧亢進については必ずしも平行しなかったし、PBC では肝臓の線維化を認めない病初期でも門脈圧亢進症を合併しうることを報告している。これらは異常血行路や門脈の拡張の組織学的な門脈系の所見が組織学的病期にかかわりなく出現したことを支持していた。

臨床的にみると吐血により初めて PBC と診断できた症例があり、本邦では食道静脈瘤出血を初発症状とする PBC は 4<sup>9)</sup> - 8<sup>10)</sup> % と報告されている。また、予後においても PBC では食道静脈瘤は重要因子である。昭和 42 年からの当科における肝硬変の死因を検討すると<sup>11)</sup>、その第 1 位は肝細胞癌 41%、第 2 位は肝不全 28%、消化管出血は 21% と第 3 位であった。近年、昭和 55 年以降では EIS、PTO など治療法の改良のため、消化管出血による死亡は 14% と減少している。これに対し、PBC では止血が困難であり、この間の消化管出血による死亡は 26 例中 9 例 34.6% と高率であった。全国集計<sup>12)</sup> においても、死亡 58 例中 20 例 34.5% と自験例とはほぼ同様に高率であった。従って、risky varices を予見し、出血する前に予防的に処置することが重要である。

黄疸の発生は門脈域における特徴的な胆管炎により中等大小葉間胆管細胞が著しく変化し、小葉間胆管のレベルでの閉塞機転が働いたためと考えられている<sup>13)14)</sup>。PBC の特徴的理学所見であり、予後を決める因子と言われている<sup>15)16)</sup> 黄疸ではあるが、risky varices 群でも無黄疸例もあり、逆に、黄疸を呈する例でも risky varices を持たない例があり、黄疸と食道静脈瘤の間に相関関係は認められなかった。

一方、高度な脾腫のある PBC 症例には risky varices

を認め、脾腫は risky varices の存在を推移するのに有用であった。

PBC 症例の血液生化学的検討では胆道系酵素の上昇を認めた。肝臓の ALP の大部分は肝細胞膜に存在し、その上昇の機序は胆汁うっ滞により誘導物質、例えば胆汁酸などの排泄が障害され、そのために肝臓で ALP の生合成誘導が生じ、血中に逆流するためと考えられている<sup>17)18)19)</sup>。ALP 値高値は胆管炎の強さを反映し、かつこれによる肝内門脈枝の変化をもある程度推測できるものと考えられた。特に、今回の検討では食道静脈瘤の増悪期と考えられる時期に一致して血清 ALP 値の著明な高値が持続し、これは risky varices の出現の予知に有用と考えた。

食道静脈瘤出血の予測診断には現在内視鏡所見が最も参考になる。内視鏡記載基準の各項目と出血との関係について臨床的に多くの報告<sup>20)21)22)23)24)</sup>があるが、発赤所見 R-C sign が、食道静脈瘤出血を示唆する最も重要な因子と考えられている。そこで本研究では、R-C sign (++) 以上かつ F 2 以上を risky varices として検討した。

これまで食道静脈瘤がいつ R-C sign を呈してくるかは予測は不可能であった。今回の検討でも R-C sign もなく静脈瘤も不変のまま年の単位で経過する症例もあれば、1.5か月というきわめて短期間で静脈瘤を認めない状態から R-C sign が陽性となった症例も経験した。さらに、PBC における食道静脈瘤は無黄疸例や組織学的に病変の早期においても出血の可能性があった。また、PTP により測定した門脈圧は通常の肝硬変に比し本症で有意に高値であり、側副路は傍食道にのみ向かうという血行動態上の特徴も認められ、一旦出血が起これば治療に抵抗性を示し、死因となることが多かった。そのため、PBC の食道静脈瘤に対する管理は他の疾患による食道静脈瘤以上に重要である。食道静脈瘤の出血を予知するには、内視鏡所見は最も重要な情報を提供してくれるが、より負担の少ない臨床所見の変化に着目することによって可能となる事が望まれていた。PBC においては、脾腫と ALP の著明な高値の持続がこれに相当すると考えた。

## V. ま と め

昭和42年から61年までの間に肝生検などで PBC と組織診断した71例を対象に食道静脈瘤の特異性およびその予知について臨床的検討を加えた。特に、内視鏡施行例35例に関しては risky varices 群と no varices 群にわけて検討し、次の結論を得た。

1. PBC 症例では食道静脈瘤出血時には、治療法が制限され、各種処置に抵抗を示した。
2. 血行動態上 PBC においては、PTP 時に測定した門脈圧は通常の肝硬変に比べて高く、側副血行路は傍食道にのみ向かっているという特徴があった。
3. 肝組織像では門脈の拡張や、門脈域および小葉内に異常血行路を早期より認めた。また、肝硬変に至らない組織学的に早期の症例にも risky varices が存在し、Scheuer 分類における Stage 1 の症例でも食道静脈瘤出血を起こしうることを経験した。
4. 臨床的には、吐血を契機に発見された症例も経験し、また、PBC においては食道静脈瘤出血は、肝不全とともに主たる死因となった。
5. PBC の臨床重要である risky varices は PBC の特徴的臨床所見である黄疸の有無にかかわらず認められた。
6. 高度な脾腫を有する症例には全例に risky varices を認め、脾腫は risky varices の存在診断に有用であった。
7. risky varices の出現を予知する可能性のあるマーカーとして ALP が考えられ、臨床経過において ALP 値が 2000 (IU/L) 以上の高度上昇を持続した場合には食道静脈瘤の増悪期にある可能性が強く、より慎重な観察が必要と考えた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました市田文弘教授に深甚なる謝意を捧げるとともに直接御指導戴いた塚田芳久博士および御協力戴いた当教室の諸兄に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第28回日本消化器病学会大会（金沢）において報告した。

## 参 考 文 献

- 1) 市田文弘、渡辺悟志： 原発性胆汁性肝硬変の診断基準、病型分類。内科，55：1118～1121，1985。
- 2) Zeegen, R., Stansfeld, A.G., et al: Bleeding oesophageal varices as the presenting feature in primary biliary cirrhosis. Lancet, 2: 9～13, 1969.
- 3) 奥田邦雄： 門脈圧亢進症，最近の進歩。日内会誌，76：1206～1210，1987。
- 4) 江口 敏，豊永 純，他： 内視鏡的硬化療法に抵抗した食道静脈瘤症例の検討。Gastroenterological Endoscopy, 29: 472～478，1987。

- 5) Sherlock, S.: Portal Venous System and Portal Hypertension, Disease of the liver and biliary system-7th ed.: 159, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1985.
- 6) Scheuer, P.J.: Liver biopsy interpretation. 2nd ed, Bailliere Tindall, London, 33~39, 1973.
- 7) 前田裕伸, 長山正四郎, 他: 上部消化管出血を初発症状とした早期の原発性胆汁性肝硬変症の1例. 肝臓, 17: 377~386, 1976.
- 8) Kew, M.C., Varma, R.R., et al.: Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. Gut, 12: 830~834, 1971.
- 9) 佐々木博, 井上恭一, 他: 原発性胆汁性肝硬変の全国統計. 肝胆膵, 4: 171~178, 1982.
- 10) 市田文弘, 渡辺悟志, 他: 原発性胆汁性硬変. 医学のあゆみ, 136: 1092~1096, 1986.
- 11) 上村朝輝, 高橋 達, 他: 肝硬変の予後. 臨床消化器内科, 1: 1605~1614, 1986.
- 12) H. Sasaki, K. Inoue, et al.: Primary Biliary Cirrhosis in Japan: National survey by the subcommittee on autoimmune hepatitis. Gastroenterologia Japonica, 20: 476~485, 1985.
- 13) Rubin, E., Schaffner, F., et al.: Chronic nonsuppurative destructive cholangitis. Am. J. Pathol., 46: 387, 1965.
- 14) 谷川久一, 向坂彰太郎, 他: 慢性非化膿性破壊性胆管炎 (Rubin) の電顕的特徴像. 肝胆膵, 7: 207~216, 1983.
- 15) J.M. Shapiro, H. Smith and F. Schaffner: Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. Gut, 20: 137~140, 1979.
- 16) 渡辺悟志, 山舗昌由, 石原 清, 他: 原発性胆汁性肝硬変の経過と予後. 肝胆膵, 7: 217~225, 1983.
- 17) 益沢 学: ALP の再評価. 消化器科, 4: 66~72, 1986.
- 18) 飯野四郎: アルカリフォスファターゼ (ALP). 日本臨床, 43(秋期臨時増刊号): 159~162, 1985.
- 19) 玄番昭夫: アルカリホスファターゼ (AIP); 異常値の出るメカニズム: 170~175, 医学書院, 東京, 1985.
- 20) 杉浦光雄: 食道静脈瘤. 外科治療, 45: 511~519, 1981.
- 21) 熊谷義也, 幕内博康, 他: 食道静脈瘤の内視鏡観察. その1. 消化器外科, 4: 1191~1195, 1981.
- 22) 向坂健男: 食道静脈瘤内視鏡所見の臨床的評価とその組織学的所見の検討. Gastroenterological Endoscopy, 26: 479~488, 1984.
- 23) 遠藤光夫: 食道静脈瘤の内視鏡所見. Gastroenterological Endoscopy, 29: 2817~2820, 1987.
- 24) 荒川正博, 野田岳水, 他: 食道静脈瘤の臨床病理的研究—静脈瘤の破綻と内視鏡所見について—. Gastroenterological Endoscopy, 27: 191~198, 1985.

(昭和63年2月15日受付)