

特発性門脈圧亢進症の長期予後 食道静脈瘤に対する外科治療症例の検討

新潟大学医学部第一外科（主任：武藤輝一教授）

金子一郎

The Study of Prognosis in Patients with Idiopathic
Portal Hypertension after Surgical Treatment for
Esophageal Varices

Ichiro KANEKO

*The First Department of Surgery,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Terukazu MUTO)*

Even though prognosis of Idiopathic Portal Hypertension (IPH) is thought to be relatively favorable, death in the 5th or 6th decade of age is often encountered. In this study, long results of non-shunting surgery for 50 patients with IPH was evaluated in order to identify the prognostic factors.

Cumulative 10 year survival rate after non-shunting surgery for esophageal varices was 73% and late death after 10 years was frequently encountered in addition. Main causes of late death were hepatic failure in the earlier postoperative phase (within 5 years) and infection in the later phase (after 10 years).

Risk of hepatic failure was high in patients who showed prominent inflammatory cell infiltration in the portal tract of the liver and slightly elevated serum transaminase level. Male sex and habitual alcohol intake were also seemed to be unfavorable factors.

Although various immunologic abnormalities are evident in IPH patients, it was not clear whether the fatal infection occurred in 5 patients at the age of 58 in average actually related to IPH itself. All 5 patients but one with diabetes mellitus had undergone splenectomy. Postsplenectomy state of immunologic defense system in IPH patients must be investigated urgently.

Key words: idiopathic portal hypertension

特発性門脈圧亢進症

Reprint requests to: Ichiro KANEKO,
Department of Surgery,
Koide Prefectural Hospital,
Koidemachi, Niigata, 946, JAPAN.

別冊請求先: 〒946 新潟県北魚沼郡小出町
県立小出病院外科 金子一郎

はじめに

特発性門脈圧亢進症 (Idiopathic Portal Hypertension, 以下 IPH と略す) は, わが国では肝硬変に次ぐ頻度で見られる非肝硬変性の肝内型門脈圧亢進症で, しばしば著明な脾腫と脾機能亢進症状を伴い, かつて今永¹⁾により肝内門脈閉塞症と分類された疾患に相当する. また国外からも, non-cirrhotic portal fibrosis (インド)²⁾, hepatoportal sclerosis. (アメリカ)³⁾, non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension (イギリス)⁴⁾ などとして類似の疾患が報告されている. 長い研究の歴史にも関わらず, その病因, 病態は未だ明かでなく, 現在厚生省特定疾患・特発性門脈圧亢進症調査研究班で策定された診断基準⁵⁾に従って症例の集積と分析が進められているところである. しかし, 病因が不明なため診断基準

も既知の門脈圧亢進症の除外診断にとどまっていることから, 診断基準に合致する症例の中にも種々の類縁疾患が混在し, IPH の疾患概念の確立を困難にしている可能性は依然として残っている. また, 一般に肝障害が少なく予後良好な疾患と考えられているものの, 10年を越す長期の予後あるいは自然経過に関する詳細な報告はほとんどなされていない. 本研究では, IPH 症例のなかで少数ながら術後早期に肝不全に陥ったり, 種々の合併疾患のため若年にして死亡する症例のあることに注目し, 長期予後の面から IPH (あるいは IPH に一括されている疾患群の) 病態の多様性と診断治療上の問題点を検討することを目的とした.

対象症例と方法

1968年以降1991年までに教室で食道静脈瘤に対する

表1 特発性門脈圧亢進症直達手術症例

手術時期	手術術式	経胸的 食道離断術	経胸・経腹的 食道離断術	胃上部 切除術	計
予防		0	20	3	23
待期		7	13(2)	3	23(2)
緊急		0	4	0	4
計		7	37(2)	6	50(2)

表2 肝組織学的所見

		0	1~2	3~4	Positive Rate (%)
portal Tract	fibrosis	1	22(2)	9(2)	28.1
	lymphocyte infiltration	21	6	5(4)	15.6
	lymphvessels dilatation	21	10	0	0
	hepatic artery dilatation	31	1	0	0
	hepatic vein dilatation	16	13	2	6.5
	portal vein dilatation	7	21	3	9.7
	piecemeal necrosis	32	0	0	0
parenchyma	necrosis	32	0	0	0
	reticuline fiber of sinusoid	20	11	1	3.1
	liver cell dysplasia	32	0	0	0
	nodule	22	8	2	6.3
	septal fibrosis	3	28	1	3.1
	abnormal vessels	7	21	4	12.5
	lymphocyte infiltration	32	0	0	0
	pericellular fibrosis	32	0	0	0
orcein stain	30	2	0	0	

(): 肝不全死亡例

直達手術の施行された特発性門脈圧亢進症確診例50例を対象とした。診断基準は厚生省特定疾患・特発性門脈圧亢進症調査研究班によった。年齢分布は25~72歳、平均48.7±17.2で、男女比は11:39(1:3.5)であった。食道静脈瘤出血を有するもの(出血例)27例、出血歴のないもの(未出血例)23例であり、これらへの施行術式の内訳を治療時期別に表1に示した。診断基準をより厳密にするため、肝の組織学的所見が三宅の乙'型肝硬変といえるもの、臨床経過と肝組織学的所見からウイルス慢性肝炎が疑われるものは除外した。

これらの長期予後、とくに遠隔時死因を調査した。また手術時年齢、性別、食道静脈瘤出血既往の有無、肝機能障害の程度、肝組織学的所見、合併疾患の有無と種類等の面より予後不良例の特徴を検討した。特に10年以上経過例の中から、10年以上正常に社会復帰しているもの、あるいは10年以降に死亡しても死亡時年齢が65歳以上でかつ死因がIPHと全く無関係と思われるものを長期予後良好例、10年以内にIPHと関係あると思われる原因で死亡したものを予後不良例とし、ほかに10年以上生存していても10年以内に腹水と肝機能異常で治療が必要になったものを肝機能不良例としてそれぞれの背景因子の比較を行った。術後生存率はKaplan-Meier法によって算出し、検査値の比較に対応のないt test または

Wilcoxon 検定によった。危険率5%以下をもって有意差と判定した。

肝の組織学的検索は術中の楔状生検が行われ標本の保存状況の良好な32症例について行った。ヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)、鍍銀染色、エラスチカ・ワンギーソン染色、アザン・マロリー染色、オルセイン染色によって光学顕微鏡的に、表2に示す各項目について0から4の5段階評価を行った。

結 果

I. 手術成績

手術直接死亡は2例で、術中の脳出血1例、術後門脈血栓による小腸広範壊死1例であった。遠隔時死亡は15例で、死亡の時期は術後1年未満(事故死)1例、1年以降5年未満6例、5年以降10年未満0、10年以降8例であった。事故死を除く死因は、上部消化管出血1例、肝不全4例、肝・腎不全1例、肝細胞癌1例、敗血症2例、Weil病1例、肺炎1例、悪性リンパ腫1例、HATLV associated myelopathy 1例、脳梗塞1例、不明の突然死1例であった(表3)。

直接死亡を含む累積生存率は5年81.4%、10年73.0%、15年52.0%であった(図1)。術後出血は予防手術例にはまったく見られず、出血例(待期および緊急手術

表3 遠隔時死亡例

症 例	静脈瘤 出血	術 式	肝組織 分類	経過 年数	死 因	死亡時年齢
男 性						
1. T.T. 42y m	+	食道離断術	III	4y11m	肝不全	47y
2. K.F. 57y m	-	食道離断術	I	5y 5m	Weil 病	62y
3. K.S. 26y m	-	食道離断術	IIa	11y 2m	sepsis	37y
4. T.N. 29y m	-	食道離断術	IIb	2y	肝不全	31y
5. M.N. 48y m	-	胃上部切除	I	1y10m	不明	50y
6. K.Y. 38y m	-	食道離断術	III	2y 5m	肝不全	40y
7. T.H. 55y m	+	食道離断術	(-)	4y11m	sepsis	60y
女 性						
8. M.M. 62y f	+	食道離断術	(-)	11y 5m	脳梗塞	73y
9. S.T. 56y f	+	胃上部切除	IIa	10y 9m	吐血	67y
10. M.T. 41y f	-	食道離断術	I	12y	肝細胞癌	53y
11. S.Y. 56y f	+	食道離断術	I	10y 6m	HAM	66y
12. E.T. 70y f	-	食道離断術	(-)	9m	事故死	71y
13. Y.S. 58y f	+	食道離断術	I	6y10m	pneumonia	65y
14. T.C. 59y f	+	食道離断術	IIb	2y 4m	肝不全	61y
15. R.K. 39y f	-	食道離断術	(-)	11y	悪性リンパ腫	50y

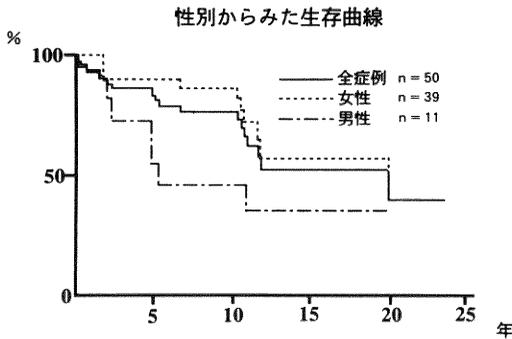


図1 累積生存率（特発性門脈圧亢進症例全体ならびに男女別）

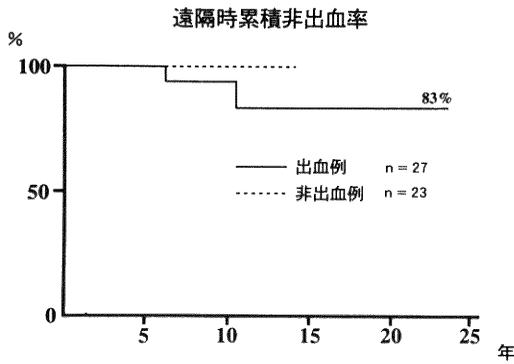


図2 累積非出血率

例)では術後10年までに1例、15年までに1例の再出血が見られ、累積10年非出血率94.4%、15年非出血率83.3%となった(図2)。

II. 予後規定因子の検討

1) 性別にみた術後成績

表3にみるように、術後5年未満の早期死亡例は男性に多く、その主な死因は肝不全ないし肝・腎不全であった。そこで男女別に遠隔成績を検討した。直接死亡を含む累積5、10年生存率は男性45.5%、34.1%、女性では89.7%、86.3%でそれぞれ1%以下および5%以下の危険率で有意差が認められた(図1)。また、遠隔死亡時の年齢でも男性では 48 ± 12.5 歳と女性の 65.6 ± 10.2 歳に比し有意に若年であった。

2) 肝組織学的変化と予後

検索した項目とその陽性率を表2に示した。piecemeal necrosisや肝細胞壊死などウイルス型肝炎に相当する所見を有するものは今回の検討対象から除外されている。

各所見とも軽度陽性例がほとんどであった。比較的陽性率の高い所見として、グリソン鞘(以下グ鞘)ではfibrosis、門脈枝ならびに肝静脈枝の拡張、リンパ管の拡張が、小葉内では異常血行路、septal fibrosis、類洞線維化、などが見られた。5段階評価3点以上の高度陽性例はグ鞘fibrosisとリンパ球浸潤の項に見られ、特に術後肝不全死の4例はすべてリンパ球浸潤高度群に集中していた。

以上より予後に関連する組織学的所見はグ鞘の線維化とリンパ球浸潤であると考えられたので、両因子に基づいて以下の4群に肝組織分類を試みた。すなわち

- I: グ鞘の線維化、細胞浸潤ともに軽度なもの
- II a: 線維化が高度であるが細胞浸潤軽度なもの
- II b: 線維化は軽度であるが細胞浸潤高度なもの
- III: 線維化、細胞浸潤共に高度なもの

術後10年以上経過例中の予後良好群と不良群をこの組織分類に当てはめてみると、良好例はすべてIないしII a群に属し、II bないしIII群はすべて不良群に含まれた。4例の肝不全死例はすべてII bないしIII群に属した。10年を経過して生存中であるが、腹水、肝機能異常で治療を受けている2例中1例はII bの所見であった。これらの肝不全死例と肝機能異常例を表4に示した。

3) 肝機能、門脈循環と予後

長期予後良好例(11例)と不良例(10例)、さらに不良例中の肝不全死例(4例)について、術前の血清アルブミン濃度、 γ -グロブリン濃度(%で表示)、コリンエステラーゼ活性、glutamic oxalacetic transaminase活性(GOT)、総ビリルビン濃度、硫酸亜鉛混濁試験(ZTT)、ICG消失率(K-ICG)を肝機能の指標として、末梢血赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(Plt)を脾機能亢進症状の指標として、閉塞肝静脈圧(WHVP)、門脈圧(PP)、摘出脾重量(Spleen)を門脈循環の指標として比較した(表5)。

予後良好例と不良例との間に有意差のみられた項目はGOTとK-ICGの二つであった。肝不全死例ではGOTのみ有意に上昇していた。末梢血ならびに門脈循環の指標には3群間で有意の差が認められなかった。肝不全死危険群の判別にはGOTのほか、前述の肝組織分類が有用であった。

4) 合併疾患と予後

手術時に合併した広義の自己免疫性疾患として慢性糸球体腎炎3例、リウマチ様関節炎(RA)1例、橋本病1例が見られた。また術後には急性腎炎1例、慢性腎炎1例、悪性リンパ腫とシェーグレン症候群の合併1例が

表 4 肝不全死例ならびに肝機能不良例

症 例	静脈瘤 出血	HBsAg	術前 GOT	K-ICG	肝組織 分類	術後 肝炎	予 後	備 考
肝不全死例								
1. T.T. 42y m	+	-	55	0.12	III	-	4y11m死亡	常習 飲酒家
2. T.N. 29y m	-	-	62	0.146	IIb	+	2y 死亡	慢性腎炎
3. T.C. 59y f	-	-	27	0.099	IIb	-	2y4m 死亡	RA
4. K.Y. 38y m	+	-	78	0.092	III	+	2y5m 死亡	常習 飲酒家
肝機能不良例								
5. K.A. 60y f	-	-	117	0.101	(-)	-	12y 生存	
6. S.K. 42y f	-	-	27	0.162	IIb	-	14y 生存	

表 5 予後と背景因子（年齢，性，肝組織所見，肝機能検査値，末梢血検査値，肝循環指標）

項 目	予後良好例 n=11	肝不全死例 n=4	予後不良例 n=9
年 齢	44.8±10.6	42.0±12.6	48.9±11.3
性 比 (M/F)	3/8	3/1	5/4
肝組織分類 (I + IIa/IIb + III)	8/0	0/4	2/6
	$\overbrace{\hspace{10em}}^{p<0.01}$ $\underbrace{\hspace{10em}}_{p<0.01}$		
血清アルブミン濃度 g/dl	4.1±0.4	3.8±0.8	3.9±0.6
γ-グロブリン %	23.2±4.8	21.3±4.3	22.4±4.5
コリンエステラーゼ活性 ΔpH	0.7±0.1	0.5±0.1	0.6±0.2
glutamic oxalacetic transaminase (GOT) IU/L	25.3±13.6	55.5±21.3	59.1±28.9
	$\overbrace{\hspace{10em}}^{p<0.01}$ $\underbrace{\hspace{10em}}_{p<0.01}$		
総ビリルビン濃度 mg/dl	1.2±0.6	0.8±0.4	0.8±0.3
硫酸亜鉛混濁試験 IU/L	13.6±0.7	9.25±0.3	10.4±3.0
ICG 消失率 m ⁻¹	0.13±0.02	0.11±0.28	0.10±0.02
	$\overbrace{\hspace{10em}}^{p<0.5}$		
赤血球数 ×10 ⁴ /mm ³	328±85	350±133	353±89
白血球数 ×10 ³ /mm ³	2789±912	3575±802	2950±1086
血小板数 ×10 ⁴ /mm ³	7.89±3.65	6.92±5.62	6.3±2.8
閉塞肝静脈圧 mmHgO	231±84	196±68	235±73
門脈圧 mmHgO	346±76	346±91	332±70
脾重量 g	1,022±438	661±243	854±397

表6 自己免疫性疾患合併例と術後免疫異常例

I 自己免疫性疾患合併例				
症 例	合併疾患	静脈瘤出血	術 式	予 後
1. T.N. 29y m	慢性腎炎	—	食道離断術 (経胸経腹)	2y 死亡 肝腎不全
2. F.M. 41y f	橋本病	—	食道離断術 (経胸経腹)	12y 健
3. M.T. 41y f	慢性腎炎	—	食道離断術 (経胸経腹)	12y 死亡 肝細胞癌
4. T.C. 59y f	RA	+	食道離断術 (経胸経腹)	2y 死亡 肝不全
II 術後免疫異常例				
症 例	合併疾患, 免疫異常	静脈瘤出血	術 式	予 後
1. K.F. 57y m	急性腎炎	—	食道離断術 (経胸経腹)	5y 死亡 Weil 病
2. R.K. 39y f	シェーグレン 悪性リンパ腫	—	食道離断術 (経胸経腹)	11y 死亡 リンパ腫
3. K.U. 38y f	慢性腎炎	—	食道離断術 (経胸経腹)	5y 健
4. M.N. 56y f	抗核抗体陽性	+	食道離断術 (経胸経腹)	5y 健
5. M.W. 42y f	抗核抗体, 抗平滑筋抗体	—	食道離断術 (経胸経腹)	11y 健
6. M.S. 53y f	抗核抗体陽性	+	食道離断術 (経胸経腹)	9y 健

表7 感染症による死亡例

症 例	静脈瘤出血	術 式	(脾摘)	脾重量 g	門脈圧 mmH ₂ O	予 後	備考
1. K.F. 57y m	—	食道離断術 (経胸経腹)	(+)	1400	290	5y 5m Weil 病?	腎炎
2. K.S. 26y m	—	同上	(+)	1700	390	11y 2m sepsis	
3. T.H. 55y m	+	食道離断術 (経胸)	(-)		400	4y11m sepsis	糖尿病
4. Y.S. 58y f	+	食道離断術 (経胸経腹)	(+)	415	355	6y10m pneumonia	
5. S.Y. 56y f	+	同上	(+)	940	350	10y 6m HAM*	

* Human Adult Tcell Leukemia Virus Associated Myelopathy

認められた。ほかに自己免疫疾患の診断はつかないが自己抗体が陽性化した症例が2例あった(表6:I and II)。

これらのうち、慢性腎炎合併の1例とRA合併の1例が比較的早期に肝不全により死亡した。前者(表4, 症例2:表6, I, 症例1)は術後肝炎を経過し肝腎不全で、後者(表4, 症例3:表6, I, 症例4)は肝炎を経過せず腹水のコントロール不良となり死亡した。表6, I, 症例3の慢性腎炎例は12年後肝細胞癌で死亡したが、HBs抗原は終始陰性で肝炎のエピソードも認められていない。C型肝炎については検索されなかった。

術前術後を通して広義の自己免疫性疾患が合併した6症例のうち5例が既に死亡し、その死亡時年齢は31歳から62歳、平均51歳であった。しかし、表4, 症例1の肝腎不全を除くと合併疾患と死因との関係は不明であった。

III. 感染症による死亡例

術後4年から11年の間に5例が感染症により死亡した(表7)。死亡時年齢は37歳ないし66歳、平均58歳であった。糖尿病合併の1例(インスリン注射部位の感染による敗血症)を除き直達手術の一部として脾摘が行われていた。脾重量、肝機能、末梢血検査所見からは感染症死亡例に特徴的と思える所見は認められなかった。

考 察

本邦で中年女性を中心に多発する巨脾を伴う非肝硬変性の肝内型門脈圧亢進症は、かつて肝内門脈閉塞症¹⁾あるいはBanti症候群⁶⁾などとして取り扱われてきた。しかし、歴史的にBanti症候群として取り扱われてきた疾患の中には、肝外門脈閉塞症をはじめ病因病態の異なる多種類の疾患が含まれることから、真に原因不明の肝内型門脈圧亢進症に焦点を絞る目的で、厚生省特定疾患・特発性門脈圧亢進症調査研究班によってIPHの疾患概念と診断基準が提唱された⁵⁾。その歴史的背景についてはOkudaら⁷⁾により詳述されている。

かつて、山本⁸⁾、小倉⁹⁾をはじめ多くの研究者がIPH肝の組織学的所見にグ翰リンパ球浸潤が多いことから、肝炎によるグ翰線維化がIPHの原因と考え、さらに志方¹⁰⁾、吉村¹¹⁾、梅山¹²⁾らはHBs抗原の関与を重視して肝炎原因説を支持した。しかし、グ翰リンパ球浸潤はウイルス型肝炎に特異的ではなく、またIPHやNCPFに特徴的とされる肝内門脈壁の硬化性変化¹³⁾は肝炎で説明することが困難であること、遠隔時肝硬変および肝細胞癌に進展する頻度が低いこと、などより奥田らは肝炎原因説に疑問を投じている¹⁴⁾¹⁵⁾。HBs抗原陽性例、さらにはHCV陽性例の頻度も当初考えられたほどに

高くないことも明かとなった¹⁶⁾。また、日本往血吸虫症の一部に高度な門脈域の線維化にもかかわらず巨脾の発現を見ない例があることは¹⁷⁾、肝内門脈閉塞以外にもなんらかの免疫学的異常が積極的な役割を果たしている可能性を示唆している。実際に、IPH症例にしばしば自己免疫疾患の合併が見られ¹⁸⁾、自己抗体の陽性率が高く¹⁹⁾、細胞免疫機能の異常が認められている。さらに、卵白アルブミンによる慢性感作²⁰⁾、非病原性大腸菌の門脈内反復注入によって²¹⁾実験動物にIPHにきわめて近い病態を作製出来ることが示された。疫学的にも、細菌感染の機会が多いインドにNCPFが多発していること、わが国のIPH症例の多くに農村での生活歴があり、衛生環境の改善と抗生物質の普及によって腹腔感染症の頻度が減少するにつれIPHの発生頻度も減少しているように見えることなど、感染・感作説を支持する成績が見られる²²⁾。

一方、IPHの予後は一般に良好で、80~90%の10年生存率が報告されている²³⁾²⁴⁾²⁵⁾。遠隔時死亡例における主な死因は食道静脈瘤破裂を中心とする消化管出血で、次いで肝不全が重要とされている²⁶⁾。教室における以前の検討でも、定型的直達手術により食道静脈瘤出血が完全にコントロールされた症例の予後は良好と判断された²⁷⁾。今回の検討では、2例の直接死亡例を含めて10年生存率73%と他施設の報告に較べて不良であり、かつ10年以後さらに急速に死亡例が増加する傾向が認められた。しかも、死亡時の年齢は直接死亡例を除き、女性で65歳、男性で48歳であり、一般人口に比して特に男性で著しく若年の傾向を示した。主な死因は、術後5年まででは肝不全、10年以後には感染症が多い結果であった。食道静脈瘤出血が死亡の原因となったのは1例のみで、手術の目的は達成されていると判断されるにも関わらず、遠隔時死亡例が多かった原因について検討の必要があると考えられた。いままで10年を越す長期の追跡データはほとんど示されていないが、この成績が偶然でなく、疾患自体に原因するものとする、患者の年齢分布が40歳代にピークを持つことから、必ずしも予後良好な疾患と言うことが出来ない。IPH症例の一部に手術後肝機能が低下し、肝不全で死亡するものがあることはしばしば報告されてきた¹¹⁾²⁶⁾。石川ら²⁸⁾は筆者ら²⁹⁾と共に手術時の肝生検所見としてグ翰の炎症性細胞浸潤が術後の肝病変の進行を予測する指標として有用であると報告した。一方、荒川ら³⁰⁾はIPHの肝病変は進行せず、肝硬変に進行するとすれば診断の誤りかあるいは術後肝炎に罹患した結果であると推定している。本研究では、

肝の組織学的所見ならびに臨床経過から慢性活動性肝炎を極力排除したにもかかわらず、やはりグ翰の炎症反応が高度で、血清トランスアミナーゼ活性の軽度上昇をともなった症例のほとんどで肝機能障害の進行を認めた。これらの中には術後輸血後肝炎に相当するトランスアミナーゼ活性上昇のエピソードを有するものがあり、また一部は術後も飲酒を継続した常習飲酒家であったが、グ翰の細胞浸潤軽度例では術後肝炎がかならずしも肝不全に進行せず、また細胞浸潤高度例ではかなり急速な肝障害の進行が特徴的であった。

以上の結果はグ翰に著明なリンパ球浸潤を呈する症例での術後肝障害増悪のリスクが高いことを改めて示しているが、その原因は明らかではない。肝障害進行の要因としてのウイルス性の慢性活動性肝炎の診断基準³¹⁾に合致する症例はなく、2例の常習飲酒家においてもその組織像はアルコール性肝硬変、アルコール性肝炎のいずれにも相当せず、アルコール性慢性肝炎の診断基準³²⁾をも満足しなかった。アルコール性肝線維症においては食道静脈瘤の発現はほとんどないとされている³³⁾。このような症例の取扱いについて、ウイルス性肝炎やアルコール性肝障害の診断基準から逸脱した特殊例と考えてIPHの診断基準から排除するか、IPHの多様な病態の一部としてその範疇にとどめるか、病因論を進める上で重要な問題である。しかし、ウイルス性肝炎にしてもアルコール性肝炎あるいは線維症にしても、高度な門脈圧亢進症状を伴うことはまれである所から、亀田らの症例報告³⁴⁾のように、IPHを背景に肝炎やアルコールなどの二次的要因が加わったものとして取り扱ってゆくことも出来る。現在のIPH診断基準が既知の疾患の除外診断からなるため、確診例の中にも種々の類縁疾患が含まれる可能性は否定出来ず、非定型例というべき肝障害増悪例の解析はIPHの本質を明らかにする上で重要な課題と考えられる。また当面、肝の組織学的所見などから肝不全高リスク群を認識し、術後長期の治療計画を確立することが臨床上の急務である。

もうひとつの重要な遠隔時死因は感染症であった(表6)。これらは術後長期をへて発症しており、IPHの直接の関連性を証明することはむずかしい。しかし、ほとんどが死亡時65歳以下で、発症後急な経過で死亡しており、しかも比較的単純な皮下膿瘍、歯根膿瘍などから敗血症に至った例、HATLV infectionによる死亡例もあることから、なんらかの免疫機能異常が想像される。

IPH症例の40%以上になんらかの自己抗体が陽性であり、12%に自己免疫疾患が合併すると報告されている¹⁹⁾。

また末梢血リンパ球機能の検討から、autologous mixed lymphocyte reactionの低下を中心とする自己免疫疾患に共通の所見が認められた³⁵⁾。肝内の組織内リンパ球亜集団の分布もやはり自己免疫疾患を示唆する所見を呈している³⁶⁾。これらの所見はIPHの病因として免疫機能異常の関与を強く示唆している。しかし、感染抵抗力に関する検討はなされていない。一方、表6に示す5症例のうち4例では、直達手術の一部として脾の摘除が行われた。脾摘後の感染抵抗力の低下についてはKingとShumackerの小児における脾摘後敗血症の報告³⁷⁾以来、特に年少児において重要視されている。近年においては成人に対しても外傷などによる脾摘をできるだけ回避する動向にある³⁸⁾。門脈圧亢進症とくに肝硬変における脾摘後の免疫機能について、田畑ら³⁹⁾は末梢血リンパ球亜集団のうち、T-cellの比率の低下と、Con-AやPHAに対する反応性の低下を認め、太田ら⁴⁰⁾はOKT4陽性細胞の減少とOKT8陽性細胞の増加、したがってOKT4/8の低下を報告し、共に感染抵抗力低下の可能性を示唆した。石川ら⁴¹⁾は脾摘後一年以上経過したIPH症例において同じ所見を報告し、感染抵抗力低下が遷延する可能性を示している。杉浦ら⁴²⁾は5歳以上の患者に直達手術の一部として脾摘を行うことに、遠隔成績からみて問題はなく、むしろ治療上の利点が大いとい述べている。また、自己免疫疾患の観点からすれば、脾摘後自己抗体価の低下ないし消失がみられることも¹⁸⁾、治療上なんらかの意義を持つものかも知れない。今回の検討症例中1例を除き脾摘を受けているが、脾摘後の細胞免疫機能低下が術後5年以上も遷延するものかどうか、全く検討されていない。IPHそのものの感染抵抗性とともに関与する脾摘後長期にわたる免疫機能について、今後早急に検討の必要がある。

結 語

直達手術を行ったIPH50例の長期予後と遠隔時死因を調査し、以下の結果をえた。

1. 累積10年生存率は73%と必ずしも高くなく、かつ10年以後に急速に死亡例が増加した。従来言われてきたように予後良好な疾患と漠然と考えることは誤りである。
2. 遠隔成績は男性患者で特に不良であった。
3. 死因として、術後早期には肝不全による死亡が、より遠隔期には感染症による死亡が多かった。
4. 術後肝障害増悪例に手術時既に肝グ翰のリンパ球浸潤と血清トランスアミナーゼ活性の軽度上昇が認められた。さらに男性の飲酒家に肝障害増悪のリスクが高かっ

た。

IPH の病因論としてのウイルス性肝炎説には反対意見が多いが、少なくとも予後修飾因子として肝炎やアルコールの関与する可能性がある。

5. 従来 IPH の予後規定因子として感染症の重要性に注目した報告はなかったが、IPH における免疫異常と脾摘術後の免疫機能低下と関連して、感染抵抗性に関する検討を急ぐ必要がある。

謝 辞

稿を終えるに臨み終始ご指導頂きました新潟大学医学部外科学第一教室教授武藤輝一先生ならびに同内科学第三教室野本 実博士に深甚なる感謝の意を表します。また、常に御指導頂いた同外科学第一教室助教吉田奎介先生に感謝致します。

参 考 文 献

- 1) 今永 一： 肝内循環よりみた門脈圧亢進症の分類。肝臓, 2: 137~138, 1960.
- 2) Ramalingaswami, B., Wig, H.L. and Sama, S.K.: Cirrhosis of the liver in northern India. A clinicopathological study. Arch Intern Med, 110: 350~358, 1962.
- 3) Mikkelsen, W.P., Edmondson, H.A., Peters, R.L., Redeker, A.G. and Reynolds, T.B.: Extra and intra-hepatic portal hypertension without cirrhosis (hepato-portal sclerosis). Ann Surg, 162: 602~620, 1965.
- 4) Kingham, J.G.C., Levison, D.A., Stansfeld, A.G. and Dawson, A.M.: Non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension: a long term follow-up study. Q. J. Med, 50: 256~268, 1981.
- 5) 奥田邦雄, 武者広隆: 特発性門脈圧亢進症の診断基準と問題点。肝胆脾, 5: 45~50, 1982.
- 6) 榎 哲夫, 佐藤寿男, 柿崎五郎: 脾摘後の遠隔成績よりみたいわゆる Banti 症候群。外科治療, 7: 625~639, 1962.
- 7) Okuda, K. and Obata, H.: Idiopathic portal Hypertension (Hepatoportal sclerosis). In: Portal Hypertension (Okuda K and Benhamou J.P eds.) Springer-Verlag, Tokyo 1991, p271~287.
- 8) 山本貞博: 特発性門脈高圧症, (2) 肝内門脈閉塞症—肝内循環の病態より—。日内会誌, 57: 1312~1318, 1968.
- 9) 小倉正久: パンチ症状群の肝組織所見, とくに慢性肝炎との関連について。肝臓, 10: 328~333, 1969.
- 10) 志方俊夫, 鶴沢輝子, 山崎誠行: いわゆる特発性門脈圧亢進症の成因に関する研究。肝臓, 17: 417~424, 1976.
- 11) 吉村光政: いわゆる Banti 症候群に関する研究。新潟医学会誌, 91: 781~797, 1978.
- 12) 梅山 馨, 吉川和彦, 大野良興, 由井三郎, 山下隆史: 特発性門脈圧亢進症の成因に関する研究, とくに肝内 HBs 抗原の検討。日消外会誌, 10: 486~492, 1977.
- 13) Okuda, K., Nakashima, T., Okudaira, M., Kage, M., Aida, Y., Omata, M., Sugiura, M., Kameda, H., Inokuchi, K., Bhusnurmath, S.R. and Aikat, B.A.: Liver pathology of idiopathic portal hypertension. Comparison with non-cirrhotic portal fibrosis of India. Liver, 2: 176~192, 1982.
- 14) 奥田邦雄: 特発性門脈圧亢進症の成因論—最近の知見。日本臨床, 39: 422~431, 1981.
- 15) 奥田邦雄, 奥平雅彦, 中川定明, 大西久仁彦: 病因小委員会報告。厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和60年度研究報告書, p15~16, 1986.
- 16) 山内克己, 大岡亨子, 石黒典子, 孫 野青, 鈴木義之, 春田郁子, 中村哲夫, 小幡 裕: IPH 患者における肝炎ウイルスマーカーの再検討。厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班平成元年度研究報告書, p53~54, 1990.
- 17) 小篠俊之: 日本住血吸虫性肝病変について (II) 剖検材料について。久留米医学会誌, 35: 1433~1481, 1972.
- 18) 吉川和彦: 特発性門脈圧亢進症の成因に関する研究—免疫学的機序の検討。日外会誌, 79: 538~553, 1978.
- 19) 中沼安二, 斉藤勝彦, 小幡 裕: 特発性門脈圧亢進症の自己免疫現象に関する全国アンケート調査。厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和63年度研究報告書, p78~80, 1989.
- 20) 鈴木忠彦: 門脈圧亢進症, 成因と病理。日外会誌, 57: 987~1013, 1956.
- 21) Kono, K., Ohnishi, K., Omata, M., Saito, M., Nakayama, T., Hatano, H., Nakajima, Y., Sugita, S. and Okuda, K.: Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic Escherichia coli in rabbits. Gastro-

- enterology, **94**: 787~796, 1988.
- 22) **Okuda, K.**: Epidemiology of idiopathic portal hypertension. In: Idiopathic portal hypertension (Okuda K, Omata M., eds). Tokyo Univ. Press, Tokyo, p3~12, 1983.
- 23) 杉町圭蔵, 小柳信洋, 東 秀史, 磯 恭典, 北野正剛: 肝機能からみた IPH と EHO の長期予後. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和61年度研究報告書, p200~202, 1987.
- 24) 大内清昭, 高木 靖, 小山研二, 佐藤寿雄: 教室における特発性門脈圧亢進症の手術成績—とくに食道静脈瘤の消長について. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和57年度研究報告書, p229~231, 1983.
- 25) 長峰健二, 橋爪 誠, 小柳信洋, 別府和茂, 杉町圭蔵, 井口 潔: 食道静脈瘤に対する選択的シャント手術の長期予後. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和57年度研究報告書, p234~235, 1983.
- 26) 今井 深, 山崎一信, 岩田弘敏: 疫学小委員会報告. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和60年度研究報告書, p19~26, 1986.
- 27) 吉田奎介, 高野征雄, 堤 敬一郎, 菅野鑑一郎, 本間憲治, 阿部要一, 川口英弘, 村山裕一, 清水武昭, 塚田一博, 武藤輝一, 伊藤 博: 手術成績からみた特発性門脈圧亢進症の治療方針の検討. 新潟医学会誌, **92**: 473~480, 1978.
- 28) 石川羊男, 伊藤通男, 芦田 寛, 田淵正人, 宇都宮讓二: 肝生検像からみた食道静脈瘤手術例の予後—IPH, EHO を含めて. 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, p279~282, 1985.
- 29) 吉田奎介, 金子一郎, 塚田一博, 長谷川 滋, 高木健太郎, 武藤輝一, 野本 実: 肝の組織学的所見からみた直達手術例の予後. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和60年度研究報告書, p198~201, 1986.
- 30) 荒川正博, 鹿毛政義, 福田一典, 小柳信洋, 北野正剛, 磯 恭典, 柿添三郎, 杉町圭蔵: IPH 肝組織所見と予後との関連について. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和61年度研究報告書, p17~20, 1987.
- 31) 犬山シンポジウム記録刊行会編: 慢性肝炎の新しい診断基準. 中外医学社, 東京, 1983.
- 32) 奥平雅彦, 大部 誠, 渋谷明隆, 苅部ひとみ, 佐々木憲一: アルコール性肝障害の病理. アルコール性肝障害 (武内重五郎編). 朝倉書房, 東京, 1988, p18~41.
- 33) 堤 幹宏, 高田 昭: アルコール性肝線維症. アルコール性肝障害 (武内重五郎編). 朝倉書房, 東京, 1988, p78~89.
- 34) 亀田治男, 山崎一信, 樺 恵, 石沢和敬, 今井深: 慢性肝炎を伴った特発性門脈圧亢進症について. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和57年度研究報告書, p118~121, 1983.
- 35) 小幡 裕, 小松達司, 山内正巳, 加藤多津子, 長谷川 潔: IPH 患者における免疫機能の解析. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和62年度研究報告書, p69~71, 1988.
- 36) 小幡 裕, 山内克己, 長谷川 潔, 徳重克年, 大岡享子, 春田郁子, 鈴木義之: IPH 患者の免疫学的背景. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和63年度研究報告書, p89~91, 1989.
- 37) **King, H. and Shumacker, H.B.Jr.**: Splenic studies: I. Susceptibility to infection after splenectomy performed in infancy. *Ann Surg*, **136**: 239~242, 1952.
- 38) **Conti, S.**: Splenic artery ligation for trauma: an alternative to splenectomy. *Amer J Surg*, **140**: 444~446, 1980.
- 39) 田畑峯雄, 秋田八年: 摘脾のリンパ球機能に及ぼす影響—肝硬変症について—. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和57年度研究報告書, p254~258, 1983.
- 40) 太田裕彦, 藤原研司, 岡 博, 二川俊二, 杉浦光雄: 肝硬変における末梢血リンパ球 subset の脾摘による変動. *肝臓*, **25**: 1332, 1984.
- 41) 石川羊男, 高木一光, 芦田 寛: 遠位脾腎静脈吻合術前後の免疫能の変動. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和62年度研究報告書, p118~120, 1988.
- 42) 杉浦光雄, 大島敏保, 斉藤 実, 渡辺 勇, 児島邦明, 榎沢 隆, 木下栄一, 深沢正樹, 別府倫兄, 二川俊二: 非脾摘症例の長期予後の検討. 厚生省特定疾患・門脈血行異常症調査研究班昭和61年度研究報告書, p212~214, 1987.

(平成4年3月17日受付)