

臨床懇話会

第 326 回東京医科大学臨床懇話会

食道胃静脈瘤を合併した骨髄線維症の一例

A case of Myelofibrosis Complicated with Esophago-Gastric Varices

日 時: 平成 14 年 12 月 17 日 (火) 17: 00~18: 30

場 所: 東京医科大学病院教育棟 4 階第 2 講堂

当番教室: 内科学第四講座

関連教室: 内科学第一講座

病理学第二講座

司 会 者: 真田 淳 (内科学第四講座講師)

中山大寿 (内科学第四講座)

鈴木章孝 (内科学第一講座)

海老原善郎 (病理学第二講座主任教授)

森安史典 (内科学第四講座主任教授)

真田 (司会): 第 326 回東京医科大学臨床懇話会を始めます。本日は「食道胃静脈瘤を合併した骨髄線維症の一例」という演題で、中山先生に報告していただきます。

中山: 食道胃静脈瘤を合併した骨髄線維症の 1 例です。

症例は 72 歳、男性。主訴は特にありません。

既往歴としては、26 歳時に虫垂炎の手術、65 歳時に大腸癌で右半形腸の切除術を行っています。

家族歴には特記すべきことはありません。

現病歴は、当院の血液内科、第 1 内科にて平成元年より真性多血症と診断されています。以後、外来にて瀉血等を行い経過観察していましたが、平成 6 年より脾臓が徐々に増大傾向となり、平成 12 年 5 月には著明な脾腫と貧血の増悪を認めるようになりました。

この頃に第 1 内科にて骨髄検査を施行し、二次性の骨髄線維症と診断されています。

同時期に行われた上部消化管内視鏡検査では、食道静脈瘤 (Lm、F2、Cb) を認めていましたが、この頃はまだ RC サインを認めておらず、外来で経過観察していました。

平成 13 年 2 月に経過観察の内視鏡を行ったとこ

ろ、食道静脈瘤の形態は F2 ですが、RC サインの出現を認め、また、それまで認めていなかった胃の静脈瘤 (Lg-cf、F1) を認めたため、精査加療目的に平成 13 年 3 月 ■■■ に入院となりました。

入院時現症です。身長は 167 cm、体重 57 kg。眼瞼結膜には著明な貧血を認めましたが、眼球結膜に黄染は認めませんでした。腹部は平坦で圧痛を認めず、右季肋下、もしくは心窩部に肝の腫大等は触知しませんでした。左季肋下に脾臓を 6 横指触知し、著明な脾腫があることがわかります。そのほか明らかな腹水等も認めませんでした。

入院時の検査所見です。白血球の減少と著明な貧血を認め、LDH の上昇を認めました。そのほか腎機能の軽度の上昇と、APTT の軽度の延長を認めますが、アルブミンや血小板、コリンエステラーゼ等の低下や、肝の逸脱酵素、GOT、GPT の上昇やビリルビンの上昇など、肝障害、もしくは肝硬変を疑わせる所見はありません。ICG15 分値は正常範囲内で、肝硬変等の原因となる B 型肝炎、C 型肝炎のウイルスマーカーはいずれも陰性でした。

上部消化管内視鏡検査では 2000 年 9 月に初めて静脈瘤が確認されたときには、形態として F2 ではあり

ますが、明らかな RC サイン等は認めていません。この6か月後に行われた内視鏡像では形態が、前回に比べて緊満感が増悪しており、RCサインが出現しています (Fig. 1)。

腹部超音波検査の写真です (Fig. 2)。肝静脈、下大静脈の閉塞や狭窄は認めませんでした。肝臓辺縁は平滑、内部実質エコーも均一であり明らかな肝実質性障害を疑う所見はありませんでした。

腹部の造影 CT です (Fig. 3)。肝臓の表面は平滑で、実質エコーも正常でした。肝左葉、右葉とも萎縮、腫大等は認めず、尾状葉も正常範囲内と考えられますが、肝外の門脈枝はやや拡張しています。また、胃腎シャントも認めました。

腹部血管造影の脾動脈造影です (Fig. 4)。脾動脈造影でも脾動脈は拡張し、このように巨大な脾腫を確認できます。門脈相では強く拡張し屈曲している脾静脈、それからそこから逆行性に食道に向かって上行する左胃静脈が描出されています。また、短胃静脈からの供血を受けている胃静脈瘤と、胃腎シャントが描出されています。

上腸間膜動脈造影ですが (Fig. 4)、門脈相で、上腸間膜動脈から門脈に至るまでは血管の拡張を認めています。肝内の門脈枝は主な枝は描出されており、血管造影からも肝外門脈等の閉塞は認めません。脾静脈からの血流が静脈瘤の供血路となっていると考えられました。

2000年9月

2001年3月

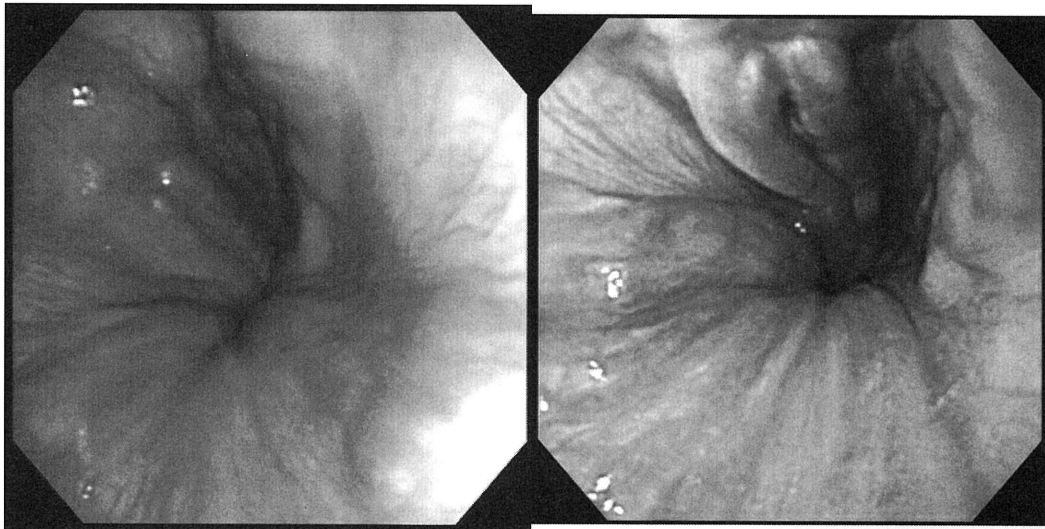


Fig. 1 上部消化管内視鏡

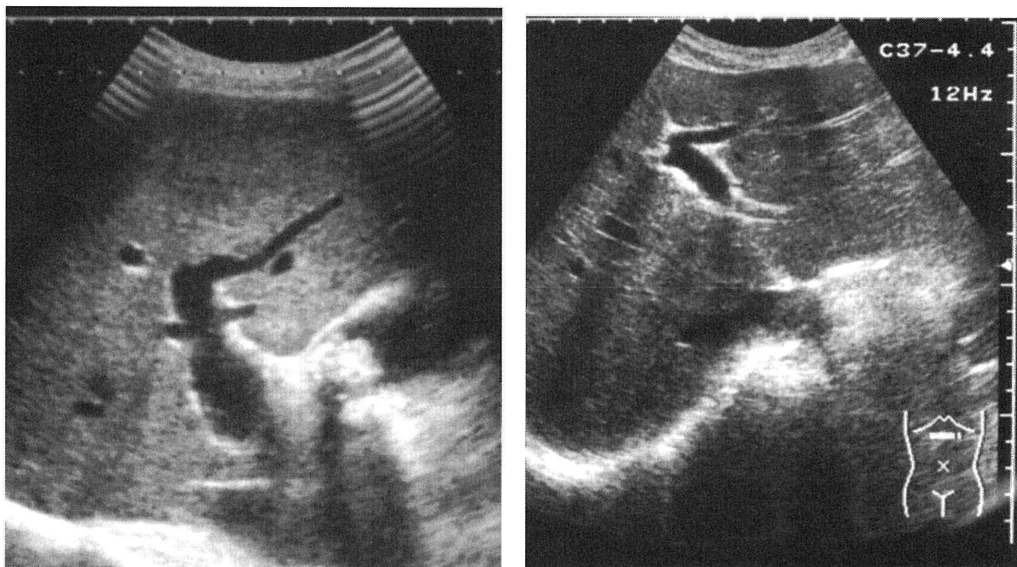


Fig. 2 腹部超音波

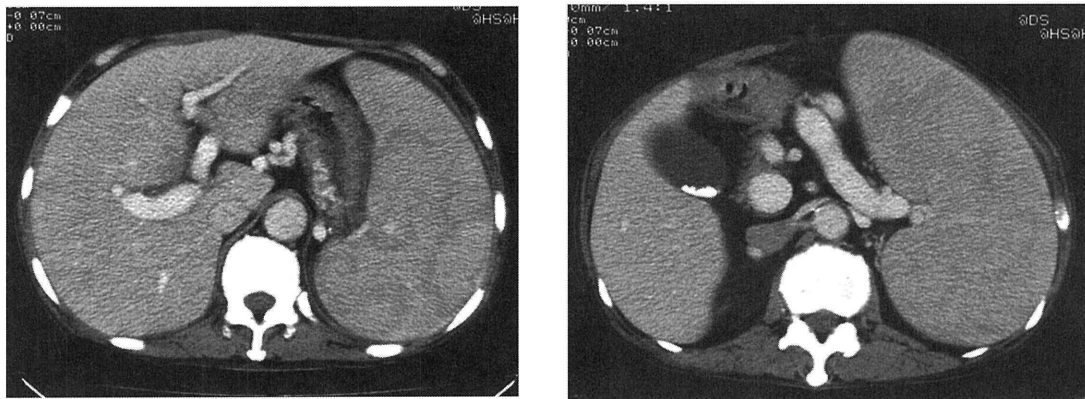
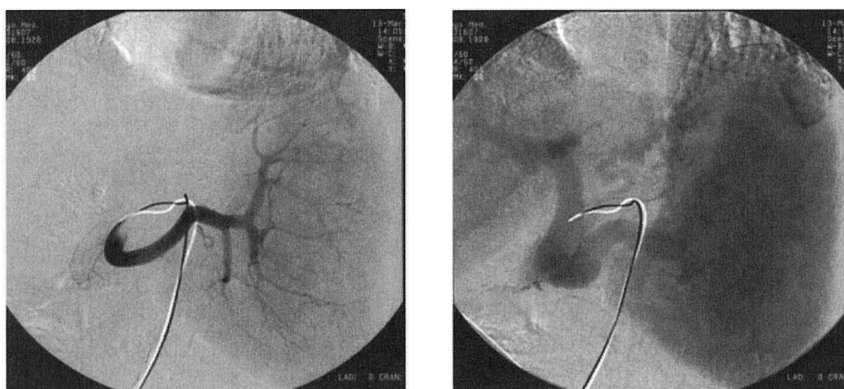


Fig. 3 腹部造影 CT

腹部血管造影 (脾動脈造影)



腹部血管造影 (上腸間膜動脈造影)

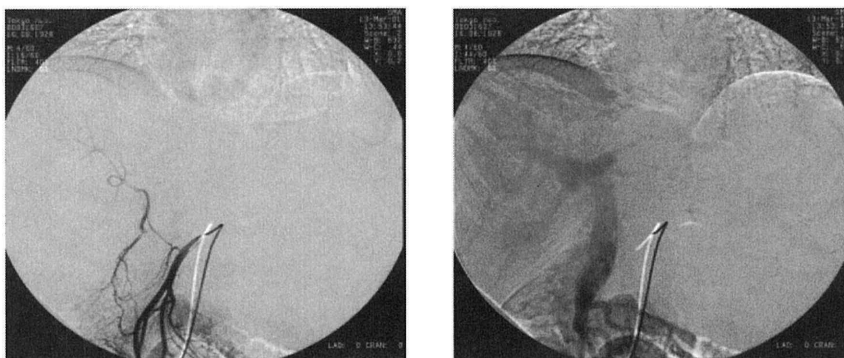


Fig. 4

真田：ここまでのところで確認したい点や質問などはありますでしょうか。

内科でCT、エコー、血管造影などの画像診断を行いました。まとめますと、画像上は明らかな肝硬変の所見はない。また、門脈血栓症や肝静脈血栓症、肝静脈閉塞など、門脈圧亢進を示唆する所見は、肝臓を中心に考えるとあきらかなものはない。一方で、極めて脾腫が著明である。脾静脈が非常に拡張している。脾

静脈血流が門脈圧亢進症を来している可能性が高いと考えました。さらに、ミクロレベルで肝の循環障害の所見について明らかにするために肝生検を行いました。肝生検の標本は、第2病理の海老原教授に見ていただきましたので、海老原先生にコメントをちょうだいしたいと思います。

海老原：先ず、骨髄の組織所見から見てみます。

この症例の骨髄生検は1989年から2000年まで、計

3回行われています。

1989年のものから、既に骨髓は富細胞性で3系統の細胞がそろっていますが、特に増えている細胞は骨髓

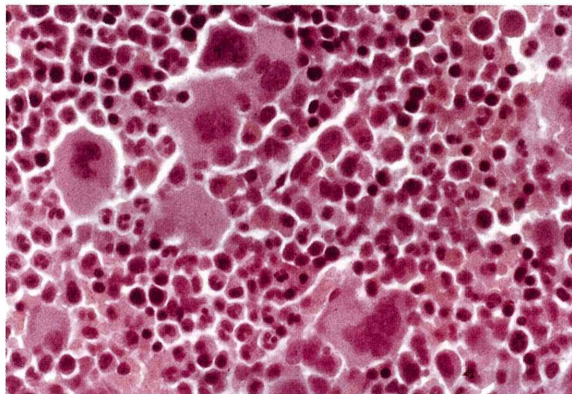


図1

巨核球で、未熟細胞から成熟細胞までを含んでいます。強拡大の視野で20コ以上となっています。しかし、この時点では未だ細網線維は増えてはいません。

1994年の骨髓では細胞増殖は著しく、脂肪組織は殆ど認められないほどになっています。その主役細胞はやはり骨髓巨核球(図1)で核の分葉化が目立ち、細胞質は分化しているように見えます。赤芽球も増加し、核異常も伴っていますが、顆粒球系に数的、形態的異常は目立ちません。細網線維はびまん性に増加しています。

2000年のものはHE染色でも線維化がびまん性に起こっているのがわかります(図2)。増殖している細胞は大小の骨髓巨核球となっています。

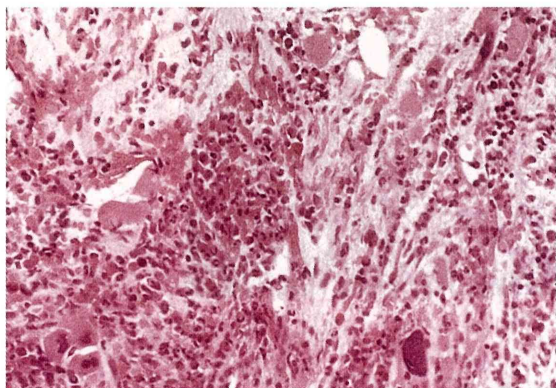


図2

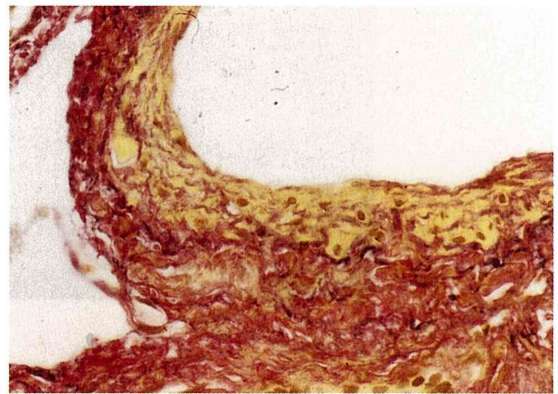
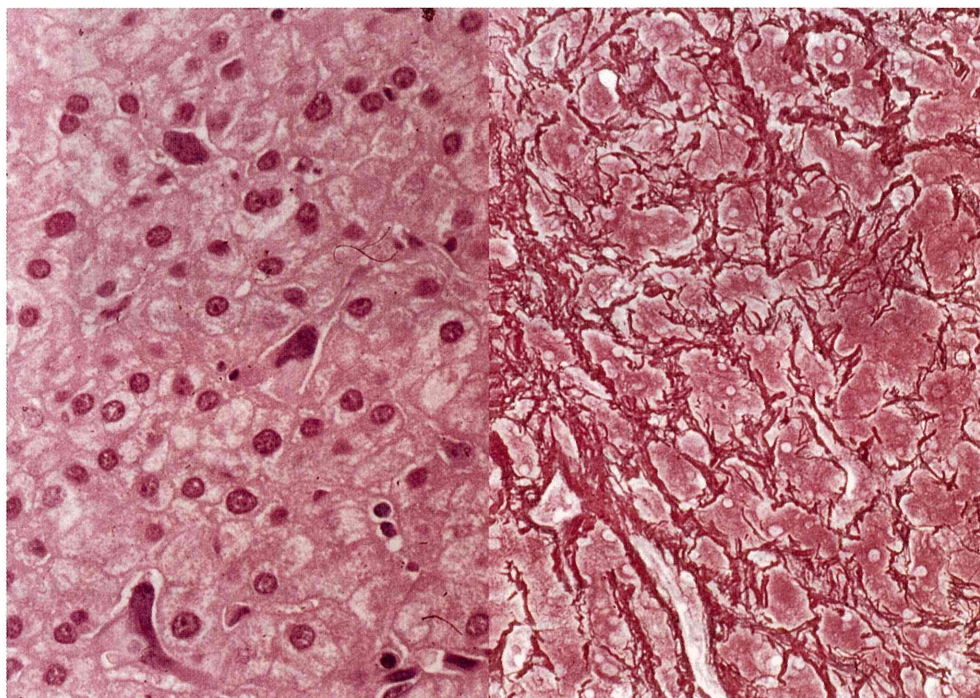


図4



(a)

(b)

図3

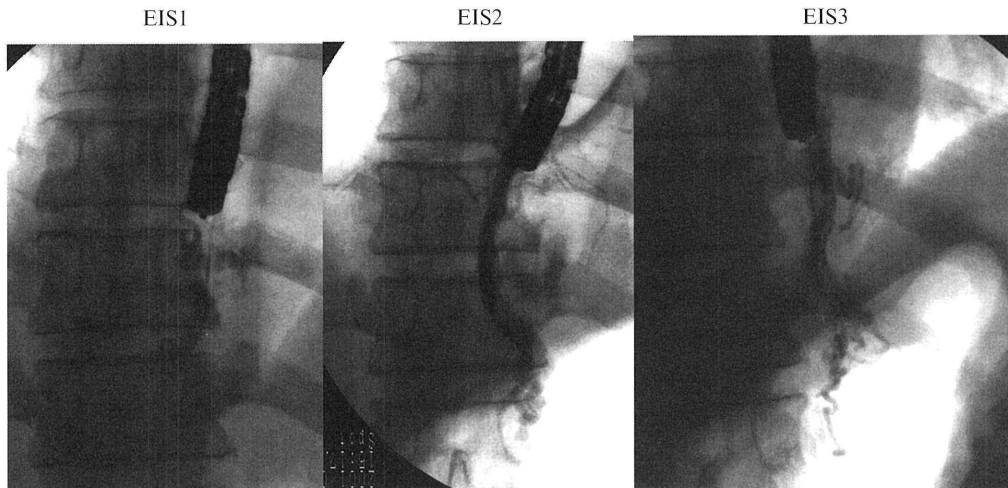


Fig. 5 EIVIS

2001年5月7日



Fig. 6 上部消化管内視鏡

以上の所見は骨髄の3系統の細胞および骨髄間質細胞の腫瘍性増殖を示唆するもので、骨髄増殖性疾患群として統括されます。

この概念のものには急性型と慢性型がありますが、慢性型には真性赤血球増加症 (*polycythemia vera*)、骨髄化生と伴う骨髄線維症 (*myelofibrosis with myeloid metaplasia*)、慢性骨髄生白血病 (*chronic myelogenous leukemia*) および本態性血小板増加症 (*essential thrombocythemia*) があります。

結局のところ、本例は慢性原発性骨髄線維症あるいは慢性巨核性白血病と言われるものの組織所見に一致すると考えられます。

次ぎに肝生検の組織所見に移ります。肝生検は骨髄線維症が完成した時期に行われています。小葉には骨髄巨核球が散在し、肝細胞索の構造が乱れています (図3-a)。鍍銀染色を施すと (図3-b) 類洞壁の細網線維が膠原線維とともに増加して肝細胞索を不規則に

分断しているのが分かります。すなわち、小葉には *sinusoidal fibrosis* と肝細胞過形成が認められることとなります。

この線維化はグリソン鞘や中心静脈とは関係してなく、ウイルス性肝炎やアルコール性肝障害の場合とは異なっています。

なお、グリソン鞘のなかには内膜が肥厚した門脈 (図4) があります。これは *eccentric* に肥厚しているもので、始めに血栓形成があったことを思わせています。門脈圧の亢進が原発性であれば均等に肥厚するのが普通です。

何れにしても、この門脈の変化は門脈圧亢進症を説明できる所見と考えてもよいものです。

もう一つの特徴は小葉内に骨髄巨核球が散在していることです。これは髓外造血を示す所見ですが、顆粒球系、赤芽球系のものは認められませんでした。

何れにしても、骨髄巨核球が肝類洞壁の線維化に寄

Table. 1 The reported cases of myelofibrosis complicated with portal hypertension in Japan

症 例	報告者	門脈圧亢進の原因	治 療
1 61y, M	松谷	髓外造血 (肝)	PTO
2 37y, F		髓外造血 (肝)	PTO
3 67y, F	安部	髓外造血 (脾)、肝組織不明	脾摘+食道離断術
4 63y, M	橋本	髓外造血 (肝)	PTO+食道離断術
5 61y, M	濱戸	髓外造血 (肝)、脾血流増加	—
6 75y, M	小川	肝外門脈閉塞	S-B tube
7 60y, F	米原	肝外門脈閉塞	不明
8 59y, M	高松	髓外造血 (脾)、肝組織正常	脾摘+食道離断術
9 74y, F	長岡	記載なし	内視鏡治療
10 69y, M		記載なし	内視鏡治療+食道離断術
11 60y, F	武藤	髓外造血 (肝)、肝硬変	脾摘+食道離断術
12 67y, M	森田	肝外門脈閉塞	内視鏡治療
13 51y, M	神谷	脾静脈閉塞、髓外造血 (肝、脾)	脾摘
14 74y, F	高崎	髓外造血 (肝)、脾血流増加	内視鏡治療
15 75y, F	松本	記載なし	内視鏡治療
16 46y, F	竹森	髓外造血 (肝)、門脈血栓	内視鏡治療
17 60y, M	浜口	肝外門脈閉塞、髓外造血 (肝、脾)	内視鏡治療+脾摘
18 unidentified	田中	髓外造血 (脾)	TIPS
19 64y, F	矢島	記載なし	TIPS
20 unidentified	平田	脾血流増加	不明
21 76y, M	山形	脾血流増加、肝組織不明	内視鏡治療

与していると考えられる所見です。

真田: 海老原先生、どうもありがとうございました。まとめますと、肝臓の中に通常の肝硬変ではないけれども、類洞内に髓外造血巣が見られる。あとは、軽度の fibrosis が見られる。また、門脈の壁の肥厚もあるということから、門脈圧亢進症を来しても矛盾はないというコメントでよろしいでしょうか。

海老原: それは、結果か原因かはわからないですよ。

真田: 肝臓の組織からは門脈圧亢進症として矛盾しない所見ということよろしいでしょうか。

海老原: 内膜は肥厚しているということは、普通はそこに血栓ができて、血栓が器質化したものだというような解釈です。もし、門脈圧亢進症のために内膜が肥厚するのだとすると、求心性と言うか、同じ厚さの内膜になると思います。

真田: 血栓症があった可能性が示唆されるということよろしいでしょうか。

海老原: ええ。

真田: ありがとうございます。

静脈瘤出血の危険性が高いという理由で、内科のほうで治療を考えて行いました。その後の経過について中山先生、引き続きお願いします。

中山: われわれは食道静脈瘤に対して内視鏡的治療

を選択しました。静脈瘤の内視鏡治療と言いますと、一般的には EVL (内視鏡的結紮術) と EIS (内視鏡的硬化療法) がありますが、先ほどの超音波内視鏡の写真からも、食道静脈瘤の減圧路となる食道周囲の側副血行路の発達はまだ軽度でしたので、結紮術では再発を来しやすいと考え、静脈瘤の供血路まで塞栓効果が得られる EIS を選択しました。計 3 回、1 週間おきに施行し、左胃静脈系の供血路と考えられるところまでの塞栓が得られました (Fig. 5)。

術後の内視鏡像です (Fig. 6)。まだわずかにホワイトカラーの静脈瘤を形態としては認めますが、治療前と比べて著明に改善し、RC サインも消失しています。

真田: ここまでで質問や確認したいことなどありませんでしょうか。

中山先生には今回の骨髓線維症を伴う門脈圧亢進症という比較的まれな症例の報告をしていただきましたが、過去の報告から見た門脈圧亢進症の原因、また門脈圧亢進症による食道胃静脈瘤が発生した場合にどのような治療法を選ばれていたのか、引き続きお願いします。

中山: 本邦でいままでに報告された骨髓線維症に合併する門脈圧亢進症の報告 (Table. 1) です。議事録を含めて 84 年以降、21 症例の報告があります。門脈圧亢

進症の原因としては、肝臓での髓外造血による門脈圧亢進、それから脾臓の血流増加、このほか肝外の門脈系血管の血栓症による肝外門脈閉塞症などが原因として挙げられています。

最も頻度が多いとされているのは肝内の髓外造血でして、先ほど海老原先生からも説明していただいたように、本症例に関しても肝内に megakaryo-cyte を認めたということで、髓外造血があったと考えています。このほか血管造影や他の画像診断からもわかる通り、脾臓の血流増加も関与していたものと考えられます。これらは通常の間脈圧亢進の病態とは多少異なる原因ですが、門脈圧亢進に付随する静脈瘤の治療としていくつかの治療法が選択されています。

経皮経肝的副血行路塞栓術 (PTO)、脾摘を中心とした外科治療、そのほか最も選択されているのが内視鏡的治療で、最近では TIPS も試みられています。

今回は内視鏡治療硬化療法を選択しています。

真田：どうもありがとうございました。

最近になって、より血行動態に則した治療法ということで、TIPS が選択されているということなのですが、今回の症例については内視鏡的治療を優先しましたけれども、今後、増悪、再発などをした場合は、この症例についてはどのような方法を考えていけばいいのでしょうか。

中山：内視鏡的に静脈瘤のコントロールが難しくなったら、やはり次に選択されるのは TIPS だと思います。

真田：また、脾摘術をすれば脾静脈の血流が完全に低下させられるというメリットはあるのですが、今回の症例では肝臓の髓外造血のみならず、やはり脾臓の髓外造血も、この患者さんにとっては非常に重要な位置づけになっていると考えられ、この症例において脾摘は禁忌と言っていいのでしょうか。

中山：白血球も非常に少なく、貧血も高度で、これだけの脾腫からの造血がこの方にとっては重要であると思いましたが、脾摘は選択しませんでした。

真田：何か質問などありませんでしょうか。

海老原：幾つかあるのですが、髓外造血と黄色で書いてあるのは多分たくさんある例だと思うのですが。

中山：この髓外造血巣によって類洞の血流が途絶えるくらいの髓外造血あったかということでしょうか。

海老原：しかし、今回の1回の biopsy では、髓外造血の細胞が邪魔しているために門脈圧が上がるほどの

ものではないと思うのです。

同じ脾腫という場合、脾血流量が増えるものと増えないものとあるのですか。

中山：一般的には、例えば肝硬変等による脾腫などでは、多少は脾血流の増加も認めると思います。

海老原：例えばこのように言っているのですか。こういう病気は脾血流量が増える病気というように考えていいのですか。それだけの特徴を持っているのですか、脾血流量の増加というのは。

中山：この疾患に特異的かどうかということでは、特異的ということはないと思います。やはり脾腫があれば、それなりに脾静脈の血流量も増えると思うのですが。

海老原：要するに原因は脾腫があるために血流量は増えると考えられるのですか。

中山：そう考えています。

海老原：これは動脈も増えるし、静脈も増えると。

中山：もちろん動脈の拡張もありますし、血管造影等の所見からもそうであると思います。

海老原：こういうものを考えるときに、1つはやはり血栓症を考えないといけないということと、そのためには、例えば血流量増加というのは血流速度とは関係ないのですか。遅くなれば血栓ができやすくなるのですよね。血流速度は速かったのですか。

中山：血流速度の測定をされていなかったもので、はっきりしたことはわかりません。

海老原：それから凝固系の異常はないと言ったのは、それでいいのですか。

中山：APTT の軽度の延長は認めております。

真田：凝固能の亢進などは明らかなものはなかったのですか。

中山：凝固能の亢進としての臨床所見はあきらかなものは認めませんでした。

海老原：一般的にこういうものはないのですか。

中山：全部が明らかなわけではないのですが、やはり事前に多血症などを来していて、それで門脈の血栓が生じる可能性はあると思います。

真田：どうもありがとうございました。過去の症例についても、より細かな検討がなされている症例はあまりありませんで、どういった所見が門脈圧亢進症の特徴的な所見なのか、まだわれわれもはっきりしたことは言えません。やはり骨髓線維症など脾腫を来すような血液疾患において、すべての症例において門脈圧亢進症を来すわけではないと思うのですが、骨髓線維症

においては門脈圧亢進症を来す頻度は10%から十数%ということです。

今回の症例でも門脈圧亢進症を来さない骨髄線維症やCMLなどの症例というのは一体、何が、どのように違うのかということに非常に興味を持っています。骨髄線維症についての一般的な病態や治療も含めて、第1内科の鈴木先生にコメントをいただきたいと思えます。

鈴木: 骨髄線維症は、大きく分けると、血液の中の、ここにある慢性骨髄増殖性疾患 (chronic myelo proliferative disorder: CMPD) の中の1病型とされています。ほかにCMPDに属するものとして、慢性骨髄性白血病、真性多血症、それからあとは本態性血小板減少と、4病型になります。

先ほどの病理のお話で海老原先生からご指摘があったのですが、この4病型というのはかなりオーバーラップするところが多くて、診断に苦慮することもあります。例えば骨髄検査をやってみて、特異的な染色体異常である9番と22番の転座があれば、これは慢性骨髄性白血病という診断で構いませんが、あとはそれぞれ1個ずつ除外していくしかない。消極的な診断法しか診断方法がありません。

主に特発性、原発性の骨髄線維症についてですが、これは全身の造血組織が広範、かつ系統的に線維化されている病気を総称するものです。その概念としては、骨髄の広範な線維化と骨硬化、髄外造血に基づく著明な脾の腫大、あと進行性の貧血と末梢血液への幼若赤血球の出現です。

原因は不明なことが多いのですが、教科書的なものとしては、ベンゼン、トルエンなど、以前、造影剤で使っていたトロトラス。あとは広島、長崎のような大量の被爆を受けると、そのあとに骨髄線維症が起こることも多い。ただ、原発性のものは本当に頻度はまれで、人口10万に対して発症率は0.5とされています。大多数のものが本症例を含めたような原疾患のあと起こってくる続発性、二次性の骨髄線維症です。

臨床症状としては脾臓の大きさが大きくなりますので、左悸肋部違和感。それから貧血が起こるものが多いので、貧血症状をとります。あと、特異的な臨床症状はあまり呈さないのが特徴です。

血液検査で有名なところとしては、末梢赤血球のtear drop cell、涙滴赤血球の出現ですね。それからあと赤芽球の出現もよく見られます。

あと、慢性骨髄性白血病と診断が難しいことになる

のですが、CMLで有名なNAP score、好中球のアルカリホスファターゼスコアがCMLでは減少するのに対して、骨髄線維症においては増加します。

血小板の機能ですが、この病型に関しては当初は血小板が増加することがあります、末期には減少するのですが。と同時に機能亢進を起こして血栓を起こしやすいという報告があるのも認められています。

骨髄所見としては先ほど海老原先生からお示しいただきましたが、骨髄の線維化のため通常吸引術では引けてきません。何も上がってきません。通常はドライタップとわれわれは呼んでいます。そうすると、骨髄生検と言って、骨髄の組織を骨ごとえぐり取る手技になるのですが、骨髄生検をやった、その線維化を見る。その線維化の程度によって骨髄線維症の診断が確定的なものになります。

その他、補助診断として大切なものとして、髄外造血の有無の確認があります。通常、これはラジオアイソトープを使う鉄代謝を用いますが、通常鉄代謝は鉄の取り込みを体外計測でするわけですが、通常は骨髄で一番鉄代謝が多く行われていたのに対して、この骨髄線維症では脾・肝臓に主に造血巣が移って、骨髄への鉄の取り込みが減少するというので、これも補助診断にしています。診断としては、骨髄所見の線維化の程度が一番のものと考えます。

それから、骨髄線維症になった場合の治療ですが、特異的な治療法はありません。比較的若い方々、40歳代で起こることはないのですが、40歳代でなった場合には造血幹細胞移植、骨髄をすべて取り替えてしまう方法も考えられますけれども、通常は貧血に対して輸血をする、あるいは蛋白分化ステロイドホルモンを使うという対症療法的な療法になることが多いです。

摘脾については賛否両論分かれています。cytopenia (血球減少) が強い症例においては脾機能亢進という立場から積極的に摘脾を推奨する方もいます。ただ、先ほど中山先生がおっしゃっていたように、骨髄で造血が行われないうちに脾臓で肩代わりをして造血をしてくれているわけですので、それを取ってしまった場合は残るは肝臓しかありませんので、肝腫大ということが起こってきます。そうすると、今度はそれに伴う合併症もいろいろ出てきますので、摘脾術については賛否両論分かれています。ただ、最近の傾向として、摘脾を行う傾向があることも確かです。

本症例においては、平成元年の59歳のときには真性多血症と診断されています。これは先ほど言いまし

たように、染色体異常がなく、線維化もなく、真性多血症の診断基準を満たすということで、真性多血症と診断しています。いまから14、15年前には瀉血によって増える赤血球を捨てていくというのがfirst choiceだったやり方です。

だんだんとそれが進んでいって、最近の報告では、真性多血症も造血幹細胞の異常で、この造血幹細胞が後天的に増殖する異常です。そういう場合には必ずサイトカインが動くのが常なのですが、文献によりますとTGF- β 、transforming growth factor β とか、platelet derived growth factor (PDGF)などが作用して線維化をより促してしまう。その結果、骨髄での造血が盛んになるに従って線維化が進んでいって、結果的には骨髄での造血ができなくなって脾臓に造血巣が移っていく。そういう経過で、この方も恐らくは10年単位で骨髄線維症になっていったのだらうと思われま

す。先ほどから問題になっている脾臓への血流部分の話ですが、血液学の立場からあまりコメントはできないのですが、やはり機能を持っている脾臓なのか、働いている脾臓なのか、働いていない脾臓、つまり造血をしているか、していないかということで、当然、脾臓の血流は変わってくると思います。そういう意味では脾生検、biopsyをすれば確かなのでしようが、やはり脾生検というのは術後の出血などを考えると、かなりの危険が多くなりますので、安易に行えない。ただ、臨床的に考えて、これだけの画像診断で脾臓がありますので、造血巣が脾臓に移っていくのはまず確かかと思

います。そういうことで、本症例においての脾血流の増加は、脾臓での髓外造血の亢進と判断しています。

骨髄線維症などでは、先ほど真田先生がおっしゃいましたが、われわれはそう経験はないのですが、文献的には骨髄線維症では10%から20%の割合で腹水、それから門脈圧亢進症を合併すると言われて

います。あと一番問題の、脾腫のあるほかの病気、例えば慢性骨髄性白血病などでは、食道静脈瘤が起らない、門脈圧亢進症は起らないだろうということは、検索したことがないのでわかりません。ただ、1つ推測ですが、慢性骨髄性白血病においてはやはり病気の本体は骨髄にあります。確かに脾臓が大きくなるのは脾臓での髓外造血ということですが、ただ、脾臓の造血巣の造血の程度というのはそんなに大きくないだろうと。したがって、慢性骨髄性白血病における脾臓の大きさと、骨髄線維症における脾臓の大きさというのは格段

に差がある。

慢性骨髄性白血病に対しては薬があります。治療薬がありますので、それで脾腫が軽減されるということもありますから、慢性骨髄性白血病では門脈圧亢進症と食道静脈瘤というのは起こりにくいというように考えています。

真田: どうもありがとうございました。同じ脾腫でも機能的な差があるということですね。また、経過から考えても、この症例は非常に脾臓の機能が亢進して、なおかつ長い時間をかけて、さらに先ほど海老原先生がおっしゃっていました、過去に門脈血栓を起こしていたような所見、もしくは髓外造血巣の存在、また髓外造血巣からのサイトカインの放出による炎症性の線維化など、さまざまな要因が加わったために門脈圧亢進症を来したということで理解したのですが、よろしいでしょうか。

鈴木: 私もそう思います。

真田: ありがとうございます。どなたか御質問はありますか。

海老原: 1つだけ。非常に興味のある症例で、もう少し全身的にも見ていただいたらいいかなと思うのです。例えば肝臓が悪いと肺高血圧症が起っている場合があるのです、右心室肥大が起ったりするのは。例えば心電図は右心負荷の状態になっていませんか。そのようなことで、肝臓と肺というのは結構つながりのあるものなので、そちらのほうも調べるともっと興味深かったと思います。

中山: ありがとうございます。

真田: 最後に森安教授から、今回の症例を中心に総括していただきます。

森安: 海老原先生は非常に的確なご質問をいろいろされたと思うのですが、やはり脾臓で起きている出来事と、肝臓で起きている出来事と、それから食道静脈瘤を含めて全身に起きている合併症のお互いの相関と言うか、臓器相関に対する理解ということだと思

います。特に脾が原発、最初に脾臓にくる、それから全身の病態がくるということで、例えばありふれた肝硬変の門脈圧亢進症を考えると、肝臓の線維化、肝硬変、高齢化に伴って血管抵抗が増加する要素と、in flow、門脈への流入血流が増加する。例えば脾臓が大きくなって脾臓からの血流が増える。それから胃の血流が増えて、胃から門脈へのin flowが大きくなる。そのような内臓血流の増加が門脈に流入する血流が増えるために、さらに門脈圧が増加する。流出路の血管

抵抗の増加と high in flow と 2つの因子があるというのが、最近の理解なのです。

それ以外に肝硬変の患者さんを調べてみると、先ほど海老原先生が言われたように、肺のシャントがあり、多くの症例では心拍出量が増加しているわけなのです。ですから、昔の考えは脾がうっ血肝で、脾臓の血流が落ちているのではないか、うっ血しているだという考えかあったのだけれども、いまはそうではなくて、脾臓も内臓も肺も心臓も、high in flow の、hyper dynamic な状態であるという理解です。

この症例を考えると、髄外造血ということがあって、脾臓にも髄外造血があるけれども肝臓にもある。肝臓の血管抵抗のわずかな増加がさらに脾腫を来して、それがさらに脾臓の髄外造血と肝臓からのメッセージで脾臓の血流をさらに増していくという病態だと思うのです。

例えば先ほど鈴木先生が言われた CML のような病態、あるいは CLL ですか、非常に脾臓が大きくなる病態で脾臓の血流が増えると門脈圧亢進症はどれだけくるか。脾臓だけの出来事の場合、どれぐらい門脈圧亢進症がくるかと言うと、それは先ほど言われたように 10% くらいで、脾臓が大きいから全部 high in flow で門脈圧亢進症がくるかと言うと、必ずしもそうではない。それから肝臓の血管抵抗は増加すると、すべての症例で脾腫がきて門脈圧亢進症がくるかと言うと、そうではない。

例えば簡単なモデルでは、山梨などに多い日本住血吸虫で、虫卵が門脈に同じぐらいに詰まった人でも非

常に脾臓が大きくて門脈圧亢進症が強く出る人と、脾臓はほとんど大きくなりませんが門脈圧亢進症にならない人がいて、病気の重症度と脾腫の反応というのは全く無関係なことが多い。それは、鈴木先生も少し言われたジェネティックなファクターも加わって、脾腫がくる人と、こない人があるのかもしれないということがあります。蓋然性なのか必然性なのかということの解明も、まだこれからされていこうと思います。

最近門脈圧亢進症の治療というのは、主には食道静脈瘤であるとか、摘脾であるとか、本体に直接切り込む治療法ではなくて、死因を避けると言いますか、延命効果があるような治療法になっていますが、今後は本体、原因をはっきりさせて治療していくというような方向であるとか、それから内科的な薬物治療、high in flow であれば high in flow を抑えるような β -blocker であるとか、そのような治療も加わっていくのかなと感じました。

以上、まとまりのないまとめでしたが、述べさせていただきました。

真田：どうもありがとうございました。

本日はお忙しい中、海老原教授、第1内科の鈴木先生にはコメンテーターとしてご苦勞をおかけしました。心から御礼申し上げます。

第326回東京医科大学臨床懇話会をこれで閉会とさせていただきます。どうもありがとうございました。

——終了——