

症例報告

長期経過中に肝細胞癌と脾動脈瘤を合併した Budd-Chiari 症候群の 1 治療例

新潟大学大学院消化器・一般外科学分野，富山医科薬科大学第 2 外科*

北見 智恵 黒崎 功 横山 直行
小杉 伸一 畠山 勝義 塚田 一博*

Budd-Chiari 症候群に肝細胞癌と脾動脈瘤を合併した 1 例を経験した。Budd-Chiari 症候群が両者の発生や増悪に関与することを示唆する興味深い症例と考えられた。症例は 69 歳の女性で，1985 年に下大静脈隔膜切開術を施行し，以後経過観察されていた。この治療から 16 年後の 2001 年 7 月肝 S8 7, S5 にそれぞれ 2cm 大の肝細胞癌が出現し経肝動脈塞栓術が施行された。また 1989 年径 2.3cm で指摘されていた脾動脈瘤が 3.3cm と漸次増大傾向が認められ，2002 年 7 月瘤を含めた脾臓摘出術が施行された。門脈圧は脾摘前 21cmH₂O であった。術後脾静脈から門脈にかけて血栓形成がみられたが，保存的に軽快した。同時に施行した肝生検の病理所見は門脈性，うっ血性肝硬変の混合型を呈していた。本症例における肝細胞癌，脾動脈瘤の成因について，文献的考察を加え報告する。

はじめに

Budd-Chiari 症候群は肝静脈起始部付近あるいは肝部下大静脈の閉塞ないし狭窄によって門脈圧亢進(以下，門亢症と略記)をきたす疾患である。また肝硬変を生じた後に高率に肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; 以下，HCC と略記)を合併することが知られている¹⁾⁻³⁾。一方，脾動脈瘤(splenic artery aneurysm; 以下，SAA と略記)の原因として，報告例は少ないが脾腫を伴う門亢症が挙げられている⁴⁾。今回われわれは Budd-Chiari 症候群の長期経過中に HCC と SAA が出現した症例を経験した。Budd-Chiari 症候群がそれぞれ HCC と SAA の発生病因と考えられる興味深い症例と考え，文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：69 歳，女性
主訴：SAA 治療目的
家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴・治療歴：1985 年膜様閉鎖型の Budd-Chiari 症候群に対し下大静脈隔膜切開 (Brockenbrough 法)。

現病歴：下大静脈隔膜切開施行後，当科外来に通院していた。この間，食道静脈瘤は F₁₋₂，C_{W-B}，RC sign (-) で経過した。16 年後の 2001 年 5 月 AFP 上昇を契機に HCC と診断され，transcatheter arterial embolization (以下，TAE と略記) が施行された(epirubicin 40mg + lipiodol 4.5ml)。さらに翌年 2002 年 4 月，1989 年より指摘されていた SAA が増大傾向を認め，治療目的に当科入院となった。

入院時現症：身長 159cm，体重 53kg，眼球結膜に黄疸なく，眼瞼結膜に貧血を認めなかった。肝を 3 横指触知するも，脾臓を触知しなかった。腹水はなく，下腿浮腫，下肢静脈怒張を認めた。最近の数年は月 1 回程度の鼻出血を認めていた。

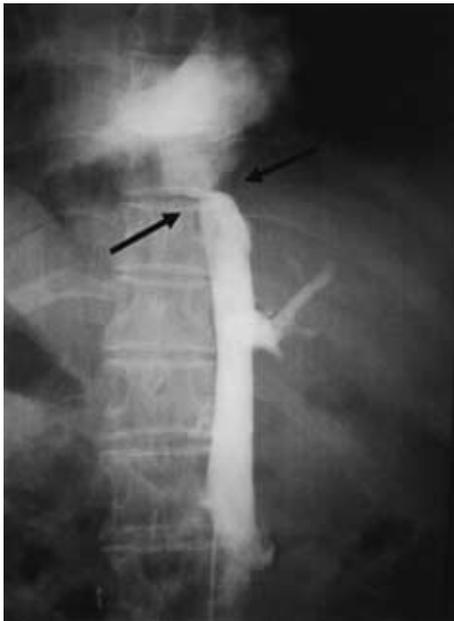
入院時検査所見：白血球数 1,400/mm³，赤血球数 302 万/mm³，血小板数 5.4 万/mm³ と汎血球減少を認めたが，肝機能は正常であった。HBs 抗原，HCV 抗体はいずれも陰性で，ICG15 分値は

<2004 年 4 月 28 日受理> 別刷請求先：北見 智恵
〒951 8510 新潟市旭町通 1 757 新潟大学大学院
消化器・一般外科学分野

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood count		Biochemical examination	
WBC	1,400 / μ l	TP	6.8 g/dl
RBC	302 \times 10 ⁴ / μ l	ALB	3.8 g/dl
Hb	10.3 g/dl	T-bil	0.9 mg/dl
Ht	31.5 %	GOT	25 IU/l
Plt	5.4 \times 10 ⁴ / μ l	GPT	19 IU/l
		ALP	411 IU/l
		LDH	164 IU/l
		γ GTP	38 IU/l
		ChE	194 IU/l
		T-chol	148 mg/dl
		BUN	14 mg/dl
		Cre	0.8 mg/dl
		Na	140 mEq/l
		K	4.1 mEq/l
		Cl	105 mEq/l
		ICG R15	15 %
		ICG k value	0.133

Fig. 1 Cavography showed 72% obstruction (5mm in diameter) of the inferior vena cava (arrows) in the hepatic portion.

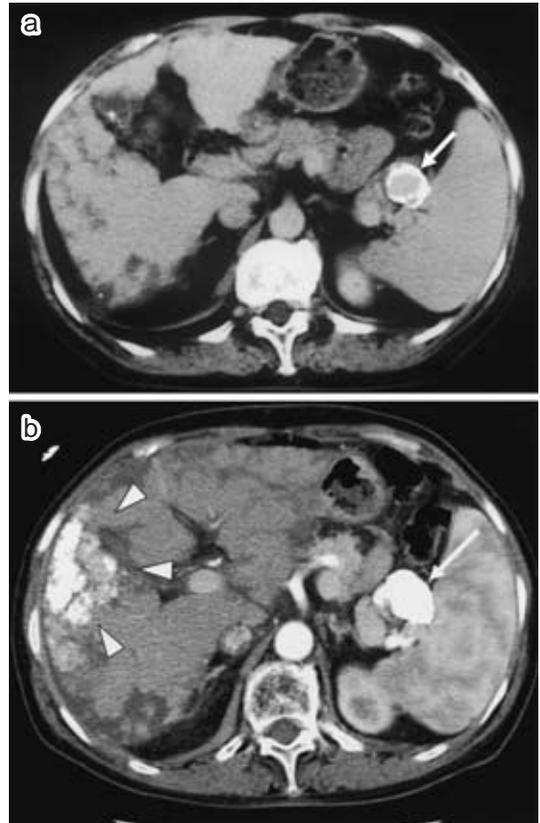


15%, K 値 0.133 であった (Table 1)。

下大静脈造影：肝部下大静脈に狭窄を認め、直径は5mmであった (Fig. 1)。

腹部CT：脾門部に石灰化を伴うSAAを認め

Fig. 2 An abdominal computed tomography demonstrated the aneurysm with calcification, at the hilus of the spleen (arrow) (a : the diameter was 2.3 cm in 1989. b : the diameter was increased to 3.3 cm in 2002) The retention of Lipiodol in the tumors area was found (arrowheads)



た。最大径は1989年に2.3cmであったものが、2002年4月には3.3cmと増大していた。肝S8, S5, S6にリピオドールの集積を認め、HCCのviabilityはないと診断した (Fig. 2a, b)。

腹部血管造影：脾動脈は蛇行し、脾門部に3.3 \times 2.5cm大のSAAを認めた。脾への終末動脈は瘤から分岐していた (Fig. 3)。

以上より Budd-Chiari 症候群に合併した SAA について、増大傾向にあることから破裂の危険性を回避するために動脈瘤摘除の適応と考えられた。

手術所見：肝は Budd-Chiari 症候群に特徴的な

Fig. 3 Abdominal angiography showed SAA, measuring 3.3×2.5 cm in size, at the hilus of the spleen. Terminal arteries into the spleen were arising from the aneurysm(SA : splenic artery)

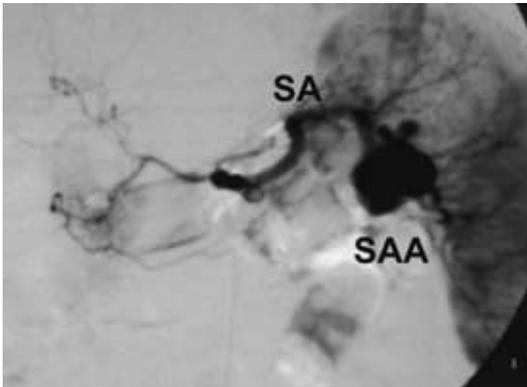
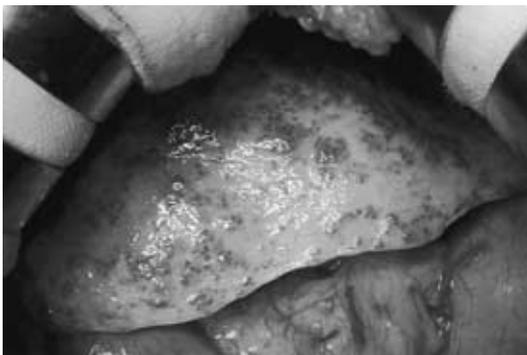


Fig. 4 The laparotomy revealed so-called 'jigsaw puzzle' appearance, which was characterized by the reticular pattern of fibrosis in the white and firm liver.



'jigsaw puzzle appearance'を示した(Fig. 4). 腹水, 側副血行路は認めなかった. SAAは脾門部に硬い石灰化を伴った腫瘍として触知し, その周囲に局所的に拡張した静脈を認めた. 巨脾のために脾脱転をせず脾動静脈の処理を先行し脾摘を行った. 門脈圧は脾摘前 $21\text{cmH}_2\text{O}$ であった.

摘出標本: 脾臓は $16 \times 9 \times 4\text{cm}$, 900g , SAAは $3.3 \times 2.5\text{cm}$ で石灰化を伴っていた(Fig. 5).

病理組織学的所見: 肝は広範な線維化と壊死を認め, 中心帯と門脈域が線維性に結合し, C-P

Fig. 5 Resected specimen of the spleen ($16 \times 9 \times 4$ cm) with splenic aneurysm ($3.3 \times 2.5\text{cm}$): The aneurysm located in the spleen hilus did not contain any thrombus in the lumen.

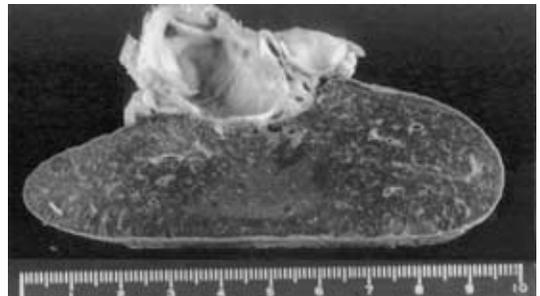
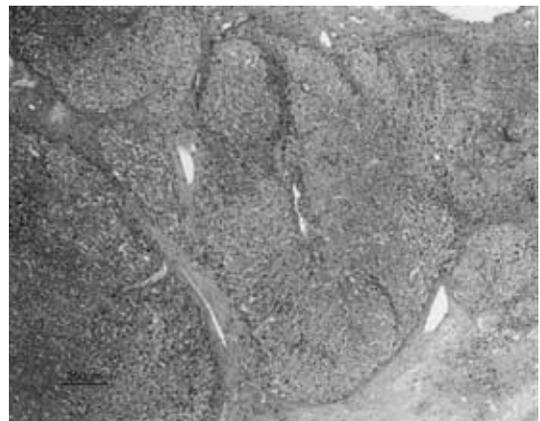


Fig. 6 Microscopic findings of the liver biopsy showed dense fibrosis both in the portal area and in the central zone forming typical reversed lobulation (H & E stain $\times 40$)



bridgingを呈していた(Fig. 6). 脾動脈瘤は粥状硬化性変化と石灰化を認めた.

術後経過: 術後11病日のCTで脾静脈から門脈にかけて血栓形成を認めたが, ウロキナーゼとワーファリンによる血栓溶解療法にて術後1か月で消失した. 汎血球減少症は改善し, 術前みられた鼻出血はみられなくなった. またAFP, PIVKA IIは正常範囲内で推移しており, 脾摘後1年半の現在HCCや門脈血栓の再発は認めていない.

考 察

Okuda ら²⁾によって行われた疫学調査によると、Budd-Chiari 症候群患者は本邦で約 300 例存在するとされ、比較的正常な疾患である。欧米では血液凝固異常に起因した肝静脈血栓性閉塞が多いのに対し、本邦では肝部下大静脈の膜様閉鎖による特発性 Budd-Chiari 症候群が多い¹⁾。HCC との合併頻度は 5.9~25% と報告されている^{1)-3 5)-12)}。

Budd-Chiari 症候群における門亢症発生の機序は、一般に肝部下大静脈閉塞による流出路障害と、門脈うっ血が原因とされる。肝細胞が変性・壊死・再生を繰り返すことで、肝硬変、さらには HCC へと進展する⁸⁾⁹⁾。

一方、肝うっ血により肝硬変へと進む過程で門亢症も進行し、脾腫をきたす。このいわゆる 'hyperkinetic splenic circulation' は脾静脈の流出路障害と脾動脈血流の増加により、脾動脈とその分岐動脈に分節的な拡張を引き起こす¹³⁾¹⁴⁾。

Budd-Chiari 症候群と HCC との合併例¹⁰⁾⁻¹²⁾、または門亢症と SAA についての報告¹³⁾¹⁴⁾は散見されるが、両者が経過中に発生し、なおかつ治療の対象となったことは大変興味深く、またこうした報告は検索できなかった。本例は HCC、SAA や脾腫、下肢静脈瘤などを併発し多彩な病像を示したが、食道静脈瘤は軽度のまま経過し、治療を要していない。これは門脈圧上昇が比較的軽度(脾摘前 21cmH₂O)であったことによるとと思われる。またそのために不十分な下大静脈隔膜切開法によって持続した肝後性門脈圧亢進状態が長期間経過観察され、結果として肝硬変から HCC および SAA が生じている。特に HCC や SAA の発生には門脈圧亢進の慢性持続という時間的要因がより影響しているものと推測された。したがって Budd-Chiari 症候群では狭窄・閉塞部解除による門脈圧の是正が最も重要であり、かつ確実な初期治療が併発疾患の発生を減少させるものと考えられた。

一般に、下大静脈隔膜切開法は 40~50% に再狭窄をきたし、最近では expanded metallic stent 留置により開存率の改善が得られている¹⁵⁾¹⁶⁾。

Budd-Chiari 症候群の予後を規定する因子は食道静脈瘤と肝不全とされてきたが、interventional radiology の発達により HCC が注目されている¹⁾。また SAA はいったん破裂した場合の救命は難しいとされている¹⁷⁾¹⁸⁾。さまざまな治療法の開発によりこのような合併症での死亡は減少してきているものと思われるが、Budd-Chiari 症候群の治療はその血行動態の改善が治療の根本であり、併発疾患の発生や増悪を未然に防ぐことが肝要であると思われる。

文 献

- 1) 鹿毛政義: Budd-Chiari 症候群における肝細胞癌。日臨 59: 478-481, 2001
- 2) Okuda H, Yamagata H, Obata H et al: Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. J Hepatol 22: 1-9, 1995
- 3) Kew MC, McKnight A, Hodgkinson J et al: The role of membranous obstruction of the inferior vena cava in the etiology of hepatocellular carcinoma in South African Blacks. Hepatology 9: 121-125, 1989
- 4) Stanley JC, Fry WJ: Pathogenesis and clinical significance of splenic artery aneurysms. Surgery 76: 898-909, 1974
- 5) Kage M, Arakawa M, Kojiro M et al: Histopathology of membranous obstruction of the inferior vena cava in the Budd-Chiari syndrome. Gastroenterology 102: 2081-2090, 1992
- 6) Nakamura S, Takezawa Y: Obstruction of the inferior vena cava in the hepatic portion and hepatocellular carcinoma. Tohoku J Exp Med 138: 119-120, 1982
- 7) Matsui S, Ichida T, Watanabe M et al: Clinical features and etiology of hepatocellular carcinoma arising in patients with membranous obstruction of the inferior vena cava: in reference to hepatitis viral infection. J Gastroenterol Hepatol 15: 1205-1211, 2000
- 8) Okuda K: Membranous obstruction of the inferior vena cava: etiology and relation to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 82: 376-379, 1982
- 9) Chisari FV, Klopchin K, Moriyama T et al: Molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma in hepatitis transgenic mice. Cell 59: 1145-1156, 1989
- 10) Kawaguchi T, Sata M, Ono N et al: Budd-Chiari syndrome complicated by hepatocellular carcinoma with no evidence of infection with hepatitis

- virus : a case report. *Hepatogastroenterology* 46 : 3237-3240, 1999
- 11) Necat H, Elizabeth M, Mruce RB : Budd-Chiari syndrome and hepatocellular carcinoma : a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 98 : 201-204, 2003
- 12) Simson IW : Membranous obstruction of the inferior vena cava and hepatocellular carcinoma in South Africa. *Gastroenterology* 82 : 171-178, 1982
- 13) Puttini M, Aseni P, Brambilla G et al : Splenic artery aneurysms in portal hypertension. *J Cardiovasc Surg* 23 : 490-493, 1982
- 14) Feist JH, Gajarat A : Extra- and intra-splenic artery aneurysms in portal hypertension. *Radiology* 125 : 331, 1977
- 15) Xu K, Fang XH, Han GZ et al : Budd-Chiari syndrome caused by obstruction of the hepatic inferior vena cava : immediate and 2-year treatment results of transluminal angioplasty and metallic stent placement. *Cardiovasc Intervent Radiol* 19 : 32-36, 1996
- 16) Xu K, Feng B, Zhong HS et al : Clinical application of interventional techniques in the treatment of Budd-Chiari syndrome. *Chin Med J* 116 : 609-615, 2003
- 17) 上原圭介, 長谷川洋, 小木曾清二ほか : TAEが奏効した破裂性脾動脈瘤の1例. *日臨外会誌* 62 : 1774-1778, 2001
- 18) 中村和夫, 小野二六一, 香月武人ほか : 脾動脈塞栓術により脾膿瘍をきたした1症例. *日消病会誌* 82 : 315-318, 1985

Hepatocellular Carcinoma and Splenic Artery Aneurysm Arising
in a Patient with Budd-Chiari Syndrome : A Case Report

Chi-e Kitami, Isao Kurosaki, Naoyuki Yokoyama, Shinichi Kosugi,
Katsuyoshi Hatakeyama and Kazuhiro Tsukada*

Division of Digestive and General Surgery,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
Department of Surgery II, Toyama Medical and Pharmaceutical University*

We report a case of Budd-Chiari syndrome with membranous obstruction of the inferior vena cava complicated by hepatocellular carcinoma and splenic artery aneurysm. A 51-year-old woman diagnosed with Budd-Chiari syndrome and undergoing percutaneous transluminal angioplasty (Brockenbrough method) in 1985 was found 16 years later in abdominal CT scan to have 2 masses, 2 cm in size, in segment S5 and S7-8 of the liver. They were diagnosed as hepatocellular carcinoma and treated with transcatheter arterial embolization in 2001. The next year, a splenic artery aneurysm at the hilus of the spleen had grown up to 3.3 cm in diameter. We resected the aneurysm and conducted splenectomy. Portal pressure was 21 cm H₂O. After surgery, pancytopenia disappeared. Histopathological examination of non-cancerous liver tissue showed extensive loss of the parenchyma replaced by abundant collagen tissue in the hepatic venous radicles and portal tract. Long-standing portal hypertension and congestive liver damage caused by the outflow block of the hepatic vein, may thus contribute to the development of both hepatocellular carcinoma and splenic artery aneurysm.

Key words : Budd-Chiari syndrome, hepatocellular carcinoma, splenic artery aneurysm

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 37 : 1743-1747, 2004]

Reprint requests : Chi-e Kitami, Division of Digestive and General Surgery, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

1-757 Asahimachi-dori, Niigata, 951-8510 JAPAN

Accepted : April 28, 2004