

症例報告

プロテインC活性低下により門脈合併切除・再建術中に 血栓閉塞を繰り返した肝門部胆管癌の1例

北海道大学医学部腫瘍外科

那須 裕也 近藤 哲 原 敬志
平野 聡 七戸 俊明 竹内 幹也
仙丸 直人 鈴木 温 樋田 泰浩

症例は64歳の男性で、肝門部胆管癌と診断し、肝右葉尾状葉、肝外胆管切除術を予定した。術中、門脈本幹の癌浸潤陽性と判断し門脈合併切除を行い、再建は門脈左枝横行部と門脈本幹の端々吻合を行った。肝切除・胆管切除後の胆道再建中、門脈圧上昇による出血を認め、門脈再建部は固く触れ、術中エコーで肝内の門脈血流は微弱であった。血栓による門脈閉塞と診断し、血栓除去・再吻合を行った。しかし、術中再び門脈閉塞となり同様の血栓を認めたため再々吻合を行った。2回とも吻合部にねじれや狭窄はなく凝固異常の存在を疑い、胃大網静脈にカテーテルを留置してヘパリン(2,500単位/日)持続注入を開始。その後、門脈閉塞を来すことなく手術を終了した。手術後原因検索を行ったところ、肝機能が改善した術後19日目においてもプロテインCのみが23%と低下したままであり、その活性低下が原因と判断した。ワーファリン投与を開始し、術後49日目に退院となった。

はじめに

近年、診断・手技の進歩などにより、以前は手術適応とならないと思われていた胆管領域の腫瘍も根治切除可能となってきている¹⁾。肝切除に伴う門脈合併切除も積極的に行われるようになり、私たちもその安全性を報告してきた²⁾。当科では、現在までに門脈合併切除例が30例に達しているが、今回、術中門脈吻合部に血栓閉塞を繰り返した症例を経験したので、その対策を含め報告する。

症 例

患者：64歳、男性

主訴：肝機能障害

既往歴：胆石（2002年腹腔鏡下胆嚢摘出術施行）、前立腺肥大症。

生活歴：喫煙40本/日、40年。

家族歴：母が突然死（原因不明）、父が胃癌にて死去している。

現病歴：2004年11月、前立腺肥大症にて近医通院中、肝機能障害を指摘された。また、CTで胆管の拡張を、magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)・endoscopic retrograde cholangiopancreatography (以下、ERCP)で上部から中部胆管に著明な狭窄を認めた。さらに総胆管生検でpapillary adenocarcinomaと診断され、手術目的に2005年1月当科入院となった。

入院時現症：身長169cm、体重76kg、血圧132/78mmHg、脈拍70回/分・整、体温35.8℃、結膜に黄疸・貧血を認めず。右肝管(Br)に減黄目的でendoscopic nasobiliary drainage (ENBD) tubeが挿入されていた。腹部に腹腔鏡下胆嚢摘出術の手術痕を認めるが、そのほかに特記すべき所見はなかった。

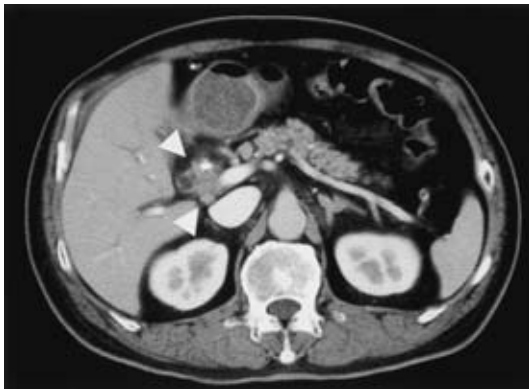
入院時検査成績：血算は正常ながら、凝固系ではフィブリノゲンのみが軽度上昇を示しており、肝胆道系のマーカーの軽度上昇を認めた。さらに、腫瘍マーカーも軽度の上昇を認めていた (Table 1)。

<2006年7月26日受理>別刷請求先：那須 裕也
〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学医学研究科腫瘍外科学分野

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4,800 / μ l	T-P	6.3 g/dl
RBC	375×10^4 / μ l	Alb	3.7 g/dl
Hb	13.1 g/dl	T-Bil	0.5 mg/dl
Ht	39.2 %	D-Bil	0.2 mg/dl
PLT	14.6×10^4 / μ l	AST	91 IU/l
PT	11.3 sec	ALT	79 IU/l
PT%	106.6 %	LDH	251 IU/l
APTT	31.6 sec	γ -GTP	644 IU/l
Fib	585 mg/dl	ALP	713 IU/l
AT-III	97 %	CH-E	336 IU/l
D-dimmer	0.77 μ g/ml	AMY	64 IU/l
FDP	2.6 μ g/ml	BUN	11 mg/dl
AFP	2.2 ng/ml	Cre	0.6 mg/dl
CEA	10.1 ng/ml		
CA19-9	94.9 U/ml		

Fig. 1 Preoperative abdominal computed tomography (CT) scan: The tumor occupied the middle bile duct in which the endoscopic nasobiliary drainage (ENBD) tube was inserted.



腹部造影 CT 所見：総胆管と遺残胆嚢管の間に径 12mm 大の低吸収腫瘤を認めた。さらには腫瘤が門脈と接しており、一部境界が不明瞭なことから、門脈への浸潤が示唆された (Fig. 1)。

ERCP 所見：上中部から肝門部胆管に狭窄が認められた (Fig. 2)。

以上より、肝門部胆管癌の診断にて、肝右葉尾状葉切除・胆管切除・門脈合併切除術を予定した。術前の CT で予測された残肝体積が 431ml であり、術後の肝不全を予防する意図で percuta-

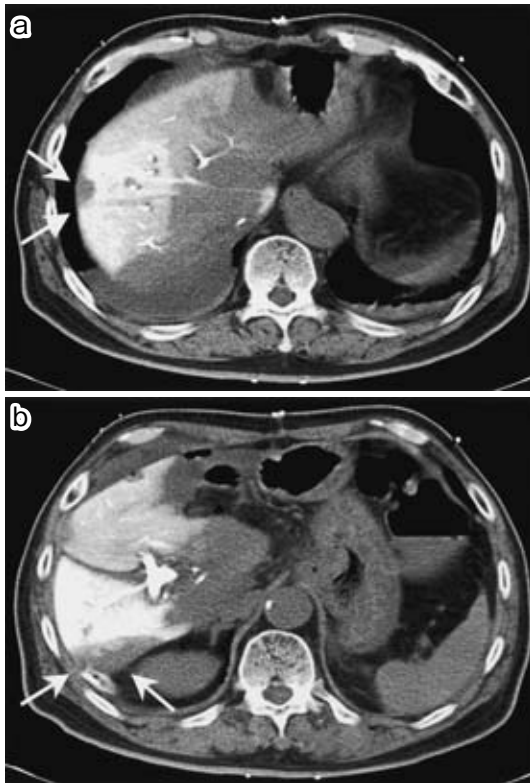
Fig. 2 ERCP: The stricture was seen from the middle to hilar bile duct.



neous transhepatic portal vein embolization (PTPE) を施行し、門脈右枝を閉塞した (100% 無水エタノールを使用)。手術前の残肝体積は 735 ml に増加、また ICG (15 分値) 11% と良好であり、2 月に前述の術式にて手術を施行した。

手術所見：開腹すると、胆嚢摘出の影響から総胆管周囲の癒着が強く、剥離に難渋した。門脈左右分岐部に 1.5cm 長の浸潤を認めたため、環状切除 (2cm) を施行し門脈左枝横行部と本幹の端々吻合を 5-0 プロローリンを用いて行った。その後、胆道再建中、門脈圧上昇による門脈系からの出血を認めたため精査を行うと、門脈再建部は固く触知し、カラードプラーエコーで肝内の門脈血流は微弱であるのが確認された。血栓による門脈閉塞と診断し、血栓除去・再吻合を行った。吻合部にはねじれや狭窄は認められなかった。しかし、術中再び門脈閉塞を認め同様の門脈血栓が存在したため、血栓除去・再々吻合を行った。吻合部位にはやはり異常は認められず、凝固異常の存在を疑い胃大網静脈にカテーテルを留置して、非分画ヘパリン (以下、ヘパリン) の持続注入 (2,500 単位/日) を開始した。その後は門脈閉塞を来すことなく手術は終了した。カテーテルは腹壁から体外導出し、手術後もヘパリンの持続注入を継続した。

Fig. 3 a : Abdominal computed tomography (CT) scan on POD 2 : After contrast medium was injected via a catheter placed in the gastroepiploic vein, parts of S2 was not enhanced (arrow). b: Abdominal computed tomography (CT) scan on POD 2 : After contrast medium was injected via a catheter placed in the gastroepiploic vein, parts of S4 was not enhanced (arrow).



術後経過：手術翌日のCTにて、手術中に留置した胃大網静脈のカテーテルより造影したところ、肝S2 (Fig. 3a), S4 (Fig. 3b) 末梢に造影されない領域を認め、門脈末梢分枝の塞栓によるものと考えられた。そのため、前述のヘパリンを追加して、カテーテルよりウロキナーゼ6万単位を8回(1日1回, 8日間)投与した。術後7日目のCTで前回認めた非造影領域は消失していた。

同時に原因検索を行ったところ、術前に高値であったフィブリノゲンは術後6日目に正常化した。プロテインS(以下, PS), プロテインC(以下, PC), アンチトロンビンIII(以下, ATIII)な

Table 2 Changes of coagulation factors

	Preope	6POD	8POD	13POD	19POD
fibrinogen	585	276	297		277
(Standard value : 200-400mg/dl)					
AT-III	97	48	89		
(Standard value : 82-130%)					
protein S		56		77	
(Standard value : 68-160%)					
protein C		29		40	23
(Standard value : 67-130%)					

どの凝固因子は低値のままであった。肝機能が改善した術後19日目にPCのみが23%と低下したままであった(Table 2)。よって、PCの活性低下によるものと診断して、術後19日目よりヘパリンに代わってワーファリン投与を開始した(PT-INR 1.5~2.0を目標に行った)。その後、食欲不振などを認めたが、血栓を認めず術後49日目に退院となった。

ワーファリンを約半年にわたり内服継続し、その後休業とした。手術後約1年が経過した2006年2月現在でも、血栓ならびに再発は認められていない。

考 察

PS, PC, ATIIIなどの凝固因子は肝臓で合成されるため、肝切除後一過性に低下することは知られているが、本例では、PCのみが術後19日目においても立ち上がりを認めず、手術による以外の影響があると考えられ。PC活性低下は先天性のヘテロ接合体欠損症によるものであると推測された(患者の同意が得られず、遺伝子検索などは実施していない。また、家族歴としては、すでに両親は死亡しているが、母方に突然死や脳梗塞の既往の者が存在したことがわかっている)。

PCはビタミンK依存性であり、血液凝固因子のプロトロンビン・VII因子・IX因子・X因子などと同様に肝臓で合成されるが、腎臓や精巣においても産生され、尿中や精液中にも存在するとされている³⁾。PCは、血管内で生成したトロンビンが血管内皮細胞膜上のトロンボモジュリンに結

合することによって作動する。トロンビンは、いったんトロンボモジュリンに結合すると、その凝固促進活性を消失し、PCのみを選択的に活性化する。活性化PCは、PSおよびV因子の存在下にVIIIa因子およびVa因子を選択的に分解・失活化する⁴⁾。その結果、IXa因子によるX因子の活性化反応およびXa因子によるプロトロンビンの活性化が著しく阻害され、凝固反応の推進に重要なトロンビンの生成が阻害される。また、活性化PCはトロンビンにより血管内皮細胞や血小板から分泌される tissue plasminogen activator inhibitor-1 (以下、PAI-1)と反応し、血管内局所におけるPAI-1レベルを低下させて循環血液中の tissue plasminogen activator (t-PA) レベルを高め、線溶系を促進することが示唆されている。PC遺伝子自体は第2番染色体上に位置しており、ヘテロ接合体欠損症は、0.2~0.5%の罹患率⁵⁽⁶⁾で常染色体性優性に遺伝する。この欠損をもつ約75%の人が静脈血栓塞栓症(50歳までに50%)を経験し、中には皮膚壊死などにより急激に悪化する例も認められる⁷⁾。ホモ接合体は新生児に電撃性紫斑病または汎発性血管内凝固症候群(以下、DIC)としてみられ、補充療法や抗凝固療法をしなければ致死的であるとされるが、中にはホモ接合体でPC活性低下が著明な症例であっても、長期間無症状で経過している報告もある⁸⁾。後天性の減少は肝疾患、重症感染症、DICの患者、癌の化学療法副作用、手術後、ワーファリン療法において生じるとされる。

しかし、すべてのPC欠乏者が血栓症に罹患するわけではないことから、血栓症の発症には他の危険因子の関与が必要不可欠と考えられており、本例においても、肝切除におけるPC産生部位の減少(半減期:6~8時間・活性化PCの半減期:15~30分)、ならびに局所的あるいは全身的な手術侵襲などが関与したと考えられる。

治療としては、本例のように急性期にはヘパリン、慢性期にはワーファリンなどの抗凝固薬が用いられる。本例では手術中にカテーテルを血管内に留置し、ヘパリンを投与した。医学中央雑誌にて、「プロテインC」「門脈血栓」をキーワードとして1983年から2006年4月までについて検索した

ところ、プロテインCの産生低下によるものと考えられた門脈血栓に対し4例^{9)~12)}の手術報告(いずれも会議録)があるが、本症例と同様に手術中に門脈吻合部に血栓を繰り返したという報告はない。

PCによる血栓症に対して抗凝固剤を投与した例は本邦でも多数の報告がある(会議録を含む)が、その治療に対しては明確な基準が示されていないのが現状である。PC低下の患者に対しては、木庭ら¹³⁾は上腸間膜静脈血栓症に対して、手術中に血栓除去後の予防目的にヘパリン5,000単位とウロキナーゼ12万単位を門脈に注入し、さらに同時にヘパリン5,000単位を皮下注している。また、血栓形成後の治療の報告例では、ヘパリンは15,000単位/日程度の静注の報告例が多くみられ¹⁴⁾¹⁵⁾、今回、我々が使用した量は既存の報告例よりも少ないといえる。これは、手術後ということもあり出血のリスクをなるべく避けたかったことや、原因不明の凝固異常でありコントロールは慎重に來すべきと考えたこと、さらには血栓産生部位の上流に直接注入していることなどから判断した。

また、上述の報告例^{13)~15)}では、いずれも状態が落ち着いたら後、ワーファリンによるコントロールに変更されている。PC欠乏症に対するワーファリン投与においては、静脈血栓症の再発(19%)を認めたと報告する例もあり^{16)~18)}、安易なワーファリンの投与は慎むべきであるといえる。そのため、血栓症の既往のないPC欠乏症の患者には、侵襲的な処置の際に抗凝固剤を用いるのではなく、近年、それ自体が酵素活性を持った血漿由来の活性化PC製剤の投与も試み始められており¹⁹⁾、腹部手術においても使用される報告例が出てきている²⁰⁾。

通常の肝臓切除において、術前にプロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)などは測定するが、PCの測定までは行わないことが多い。しかし、本症例のように門脈切除を行う予定の患者では、PC、PS、抗リン脂質抗体などの血栓を起しやすき素因をチェックしておく必要があると考えられた。また、本症例で

は手術中に血栓が起こった際に、その部位の上流側にカテーテルを留置してヘパリンを流すことで、難局を脱することが可能であった。今後、同様の事態に遭遇した際には、試みる価値が十分にあると考えられた。

なお、本論文の要旨は、第83回北海道外科学会(平成17年9月)で報告した。

文 献

- 1) 近藤 哲：胆管癌の診断と治療—外科の立場から—。日消誌 **102**：873—879, 2005
- 2) Kondo S, Katoh S, Hirano Y et al：Portal vein resection and reconstruction prior to hepatic dissection during right hepatectomy and caudate lobectomy for hepatobiliary cancer. *Br J Surg* **90**：694—697, 2003
- 3) Yamamoto K, Loskutoff DJ：Extrahepatic expression and regulation of protein C in the mouse. *Am J Pathol* **153**：547—555, 1998
- 4) Esmon CT：The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* **235**：1348—1352, 1987
- 5) Tait RC, Walker ID, Reitsma PH et al：Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* **73**：87—93, 1995
- 6) Sakata T, Katayama Y, Matsuyama T et al：Prevalence of protein C deficiency in patients with cardiovascular problems in Japan. *Thromb Haemost* **81**：466—467, 1999
- 7) Zimbelman J, Lefkowitz J, Schaeffer C et al：Unusual complications of warfarin therapy：skin necrosis and prisapism. *Pediatr* **137**：266—268, 2000
- 8) Yamamoto K, Matsushita T, Sugiura I et al：Homozygous protein C deficiency：identification of a novel missense mutation that causes impaired secretion of the mutant protein C. *J Lab Clin Med* **119**：682—689, 1992
- 9) 森下哲司, 竹田欽一, 鶴飼宏司ほか：門脈内血栓症を来した ProteinC 異常症の一例。日消誌 **101**：A294, 2004
- 10) 佐藤秀雄, 古川博之, 嶋村 剛ほか：先天性プロテインC欠損症による門脈血栓症。日臨外会誌 **64**：2940, 2003
- 11) 小林 隆, 伊藤精彦, 照屋正則ほか：プロテインC欠乏症が原因と考えられた門脈・上腸間膜静脈・下大静脈血栓症の一例。日臨外会誌 **64**：696, 2003
- 12) 黒川修二, 石橋宏之, 杉本郁夫ほか：プロテインC活性低下が原因と思われた門脈血栓症の1例。日臨外会誌 **64**：1274, 2003
- 13) 木庭雄至, 葛西 猛, 関 薫子ほか：プロテインC活性低下による上腸間膜静脈血栓症の1例。日臨外会誌 **61**：2089—2092, 2000
- 14) 保田知生, 十川佳史, 加藤道男ほか：凝固異常症が関与したと考えられた、結腸癌術後の右鎖骨下静脈血栓症と肺塞栓症の1例。Ther Res **24**：576—578, 2003
- 15) 杉山修一, 上塚晋平, 加藤祥一ほか：プロテインC欠乏症に伴う硬膜静脈洞血栓症の1例。脳神外ジャーナル **14**：622—627, 2005
- 16) Miljic P, Colovic MD, Suvajdzic N：Thrombosis of lineal vein and acute consumptive coagulopathy following warfarin administration in p patient with severe protein C deficiency. *Eur J Haematol* **64**：130—131, 2000
- 17) Rose VL, Kwaan HC, Williamson K et al：Protein C antigen deficiency and warfarin necrosis. *Am J Clin Pathol* **86**：653—655, 1986
- 18) Zauber NP, Stark MW：Successful warfarin anticoagulation despite protein C deficiency and a history of warfarin necrosis. *Ann Intern Med* **104**：659—660, 1986
- 19) Sugimoto M, Maruhashi Y, Kobayashi A et al：Activated protein C concentrate：a new tool for the treatment of acute thromboembolism in patients with congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost* **77**：1223—1224, 1997
- 20) 滝川康裕, 渡辺雄輝, 佐原 圭ほか：先天性プロテインC欠損症による多発深部静脈血栓症を有する患者に対する2度の胃癌手術において活性化プロテインC製剤投与が有効であった1例。岩手医誌 **57**：63—70, 2005

**A Case of Hilar Cholangiocarcinoma Repeated Portal
Vein Thrombosis following Portal Reconstruction Associated with Protein C Deficiency**

Yuya Nasu, Satoshi Kondo, Takashi Hara,
Satoshi Hirano, Toshiaki Shichinohe, Motoya Takeuchi,
Naoto Senmaru, On Suzuki and Yasuhiro Hida
Department of Surgical Oncology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

A 64-year-old man with hilar cholangiocarcinoma for whom right hepatectomy and caudate lobectomy and resection of the extrahepatic bile duct we were planned was found, during surgery, to have portal vein invasion necessitating portal resection and reconstruction with an end-to-end anastomosis. Bleeding developed due to portal hypertension. Palpation and ultrasonography showed thrombotic obstruction at the anastomotic site. Despite thrombectomy and reanastomosis, a similar reobstruction occurred although neither twisting nor stricture occurred at the anastomosis. Suspecting hypercoagulation, we conducted continuous heparin injection via a catheter placed in the gastroepiploic vein after rereanastomosis. No more thrombus was formed and the postoperative course was uneventful. Postoperative examination of coagulation showed a low level of Protein C on postoperative day (POD) 19, while liver function improved. Warfarin administration replaced heparin injection for Protein C deficiency. The man was discharged on POD 49 and has been well without thrombosis for one year.

Key words : portal vein resection, protein C deficiency, hilar cholangiocarcinoma

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 301—306, 2007]

Reprint requests : Yuya Nasu Department of Surgical Oncology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

N-15 W-7 Kita-ku, Sapporo, 060-8638 JAPAN

Accepted : July 26, 2006