

# 難治性腹水に選択的 $\beta_1$ -blocker が有効であった Budd-Chiari 症候群の一例

奈良県立医科大学第3内科学教室

小 嶋 秀 之, 松 村 雅 彦, 菊 川 政 次  
高 木 正 博, 森 田 倫 史, 福 井 博, 辻 井 正

## A CASE OF BUDD-CHIARI SYNDROME WITH REFRACTORY ASCITES WHICH RESPONDED TO SELECTIVE $\beta_1$ -BLOCKER

HIDEYUKI KOJIMA, MASAHICO MATSUMURA, MASAJI KIKUKAWA,  
MASAHIRO TAKAGI, TOMOFUMI MORITA, HIROSHI FUKUI and TADASU TSUJII

The 3rd Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received November 30, 1990

*Summary*: A 36-year-old female with Budd-Chiari syndrome who had refractory ascites and hepatic failure is reported. Sodium restriction, infusion of albumin, and administration of various diuretics were not effective. Because the effect of  $\beta$ -blocker on portal hypertension had been reported and portal hypertension was considered to be one of the main causes for ascites in this case, selective  $\beta_1$ -blocker metoprolol (80mg/day) was added to diuretics. As a result, her ascites rapidly disappeared. Selective  $\beta_1$ -blocker has no adverse effect on hepatic blood flow, and therefore was considered to be relatively safe for patients with severe liver disturbance. Selective  $\beta_1$ -blocker seems to be promising in the treatment of refractory ascites, for which portal hypertension has a major pathogenetic role.

### Index Terms

Budd-Chiari syndrome, refractory ascites, selective  $\beta_1$ -blocker, portal hypertension, severe liver disturbance

### 緒 言

肝疾患による腹水の治療として、安静、塩分制限、アルブミン補給、各種利尿剤投与、腹水濃縮再静注法などが行われているが、なかには種々の治療に抵抗を示す難治性腹水症例がみられる。近年肝硬変患者の難治性腹水に  $\beta$ -blocker が有効であったとする報告<sup>1)2)</sup>を散見する。

今回、われわれは、重症肝障害をきたした Budd-Chiari 症候群の難治性腹水に選択的  $\beta_1$ -blocker である metoprolol が有効であった症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：36才，女性。

主訴：嘔気，嘔吐。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

薬物既往，輸血歴，飲酒歴：いずれもなし。

現病歴：昭和59年11月より嘔気，嘔吐が出現し，某病院へ入院した。入院時に腹水，肝腫大，黄疸を伴う肝機能異常がみられ，さらにCT検査では，肝内に不整な低吸収領域が確認された。以後，腹水および黄疸の増強，急速な食道静脈瘤の発達とその破裂による吐血をきたしたため，肝病変の精査および内視鏡的硬化療法を目的として，昭和60年5月に当院に転院した。

入院時現症：身長159cm，体重48kg，栄養やや不良。脈拍65/分，整，血圧90/72mmHg。意識清明。強膜黄染あり，結膜貧血なし。呼吸音清，心雑音なし。腹部には中

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Blood chemistry		IgA	529.8 mg/dl
protein	(-)	T. bil.	5.2 mg/dl	IgM	203.7 mg/dl
glucose	(-)	D. bil.	4.5 mg/dl	T-Chol.	104 mg/dl
urobilinogen	(正)	TTT	5.1 MU	LCAT	0 U
Feces		ZTT	11.0 KU	BUN	23 mg/dl
Occult blood	(-)	ALP	9.1 KAU	creatinine	0.8 mg/dl
Parasite eggs	(-)	GOT	37 IU/l	Na	127 mEq/l
Peripheral blood		GPT	22 IU/l	K	5.1 mEq/l
RBC	448×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	LDH	449 IU/l	ICGR <sub>15</sub>	62.5%
Ht	37.4%	ChE	0.36 ΔpH	NH <sub>3</sub>	120.3 μg/dl
Hb	12.1 g/dl	γ-GTP	57 IU/l	Fischer ratio	0.86
WBC	5200/mm <sup>3</sup>	amylase	116 IU/l	TBA	68.9 μmol/l
Plat.	13.9×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	T-protein	6.0 g/dl	Serological test	
Blood coagulation		Albumin	54.0%	HB <sub>s</sub> Ag	(-)
BT	2.5 min	α <sub>1</sub> -gl.	3.3%	HB <sub>s</sub> Ab	(-)
CT	13.0 min	α <sub>2</sub> -gl.	7.5%	IgM-HA Ab	(-)
PT	13.5 sec	β-gl.	7.2%	Tumor marker	
TT	39%	γ-gl.	28.0%	CEA	1.6 ng/ml
HPT	37%	IgG	1406.6 mg/dl	α-FP	2.2 ng/ml

等量の腹水貯留あり。圧痛なし。肝・脾・腎はともに触知しない。腹壁静脈の怒張、下腿浮腫は認めない。表在リンパ節は触知せず、神経学的異常は認めない。

入院時検査成績 (Table 1): 血液検査にて、トロンボテスト、ヘパプラスチンテスト、Ch-E、アルブミン、総コレステロール、LCAT が低値を示し、Fischer 比の低下、総ビリルビン、アンモニアおよび空腹時総胆汁酸値の上昇、さらには ICGR<sub>15</sub> の高度遅延が認められたことより、重症肝障害の状態と考えられた。なお、HB ウイルス関連マーカー、IgM-HA 抗体および腫瘍マーカーは陰性であった。

入院後経過 (Fig. 1): 腹腔鏡下肝生検にて、小葉中心体に著明なうっ血と肝細胞の脱落、萎縮および類洞の拡大がみられ、典型的なうっ血肝の所見が得られた。そこで、下大静脈造影および経皮的肝静脈造影を行ったところ、肝部下大静脈に約 2 cm におよぶ狭窄と、右および中肝静脈に閉塞が認められ Budd-Chiari 症候群と診断した。

重症肝障害のため外科的療法は断念した。また、肝静脈の閉塞部に対しバルーンカテーテルによる肝静脈拡張術を試みたが、カテーテルを肝静脈内に挿入できず不成功に終わったため、内科的保存療法に専念した。グルカゴン・インスリン療法、新鮮凍結血漿、特殊アミノ酸製剤の投与など、肝不全対策を講じたところ、臨床症状および肝機能検査に明かな改善を認めた。一方、腹水は治療に抵抗性で、安静、塩分制限、アルブミン補給に加え、各種利尿剤投与などを行ったが軽減をみなかった。

そこで、β-blocker のなかで門脈圧は低下させるが肝血流量は低下させないとされる選択的 β<sub>1</sub>-blocker である metoprolol (80 mg/日、経口) を追加投与したところ、腹水は比較的すみやかに消失した。その際、肝障害の増悪など重篤な副作用は認めなかった。その後も順調な経過をたどり、昭和 61 年 5 月に退院し現在外来通院中である。

## 考 察

Budd-Chiari 症候群は、肝静脈および肝部下大静脈の閉塞により肝静脈血の還流障害をきたした後類洞性の門脈圧亢進症をきたす。臨床症状として腹水、下腿浮腫、肝腫大、腹壁静脈怒張などをきたすが、なかでも腹水は、治療に抵抗性のことが多い。一般に、肝疾患による腹水の発現には、後類洞性肝静脈閉塞、門脈圧亢進、血漿膠質浸透圧の低下、腎尿細管での水・Na 排泄障害、二次性高アルドステロン血症などの関与が知られているが、Budd-Chiari 症候群における腹水の主因は、後類洞性肝静脈閉塞による肝リンパの漏出と門脈圧亢進による腹腔内門脈毛細管の透過性の亢進であると考えられる<sup>3)</sup>。さて、腹水の治療法としては、安静、塩分制限、アルブミン補給、各種利尿剤投与、腹水濃縮再静注法などが行われる。しかし、これらの治療に抵抗性を示す Budd-Chiari 症候群における腹水の治療にはその発生の一因である門脈圧亢進状態を改善させることが重要でないかと考えられる。

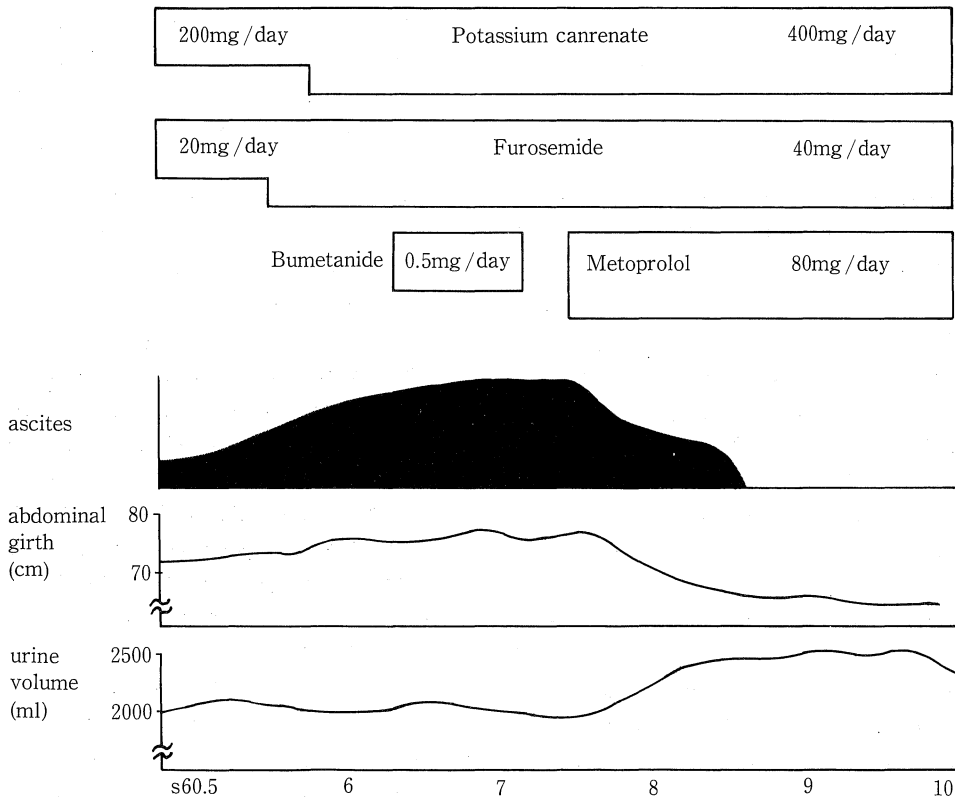


Fig. 1. Clinical course.

現在、門脈圧亢進症に対する薬物療法として vasopressin<sup>4)</sup>, somatostatin<sup>5)</sup>,  $\beta$ -blocker<sup>6)</sup>などがあるが、前2者は作用時間が短いこと、経口投与ができないことより食道静脈瘤破裂時などの急性期に使用されるにすぎない。一方、Lebrecら<sup>7)</sup>が非選択的 $\beta$ -blockerである propranolol は肝硬変患者の門脈圧を低下させると報告して以来  $\beta$ -blocker が注目されており、食道静脈瘤破裂予防に使用されるほか hemorrhagic gastritis にも試みられている<sup>8),9)</sup>。

ところで、非選択的 $\beta$ -blockerである propranolol は心拍出量を減少させるとともに内臓血管を収縮させ、門脈圧の低下と肝血流量の減少をもたらす<sup>10)</sup>が、選択的 $\beta_1$ -blockerである metoprolol は、心拍出量を減少させるが、内臓血管に直接作用を及ぼさず、門脈圧は低下させても肝血流量は減少させない。metoprolol が肝血流量を低下させない理由について、Westaby<sup>11)</sup>らは、心拍出量の減少を介する肝動脈圧の低下が肝内門脈抵抗の減少を導き、肝血流量の増加をもたらすという反射機構が存在するからではないかと推測している。これに対して、propranolol では内臓血流の著減のため上記の反射が及

ばず肝血流低下を招くと考えられる。重症肝障害においては propranolol は肝血流量を低下させるために肝障害を助長する危険性がある<sup>12)</sup>のに対し metoprolol は肝血流量に影響を与えず、より安全に使用できるのではないかと考えられる。

われわれの症例は、重症肝障害をきたした Budd-Chiari 症候群の腹水例であり、腹水濃縮再静注法こそ行わなかったが、種々の腹水治療に抵抗し難治性であった。本例では著明な静脈瘤の発達がみられたことから腹水発現の機序として門脈圧亢進の開与が大きいと考えられた。また、重症肝障害をきたしていたことを考え合わせ、 $\beta$ -blocker のなかでも選択的 $\beta_1$ -blockerである metoprolol を腹水治療に使用したところ、肝障害の増悪を認めず比較的速やかに腹水の消失をみた。

腹水の治療として  $\beta$ -blocker 使用の報告はまだ少ないが、門脈圧亢進が一因と考えられる腹水に対しては、同剤の使用が試みられるべきと思われる。

## 結 語

重症肝障害をきたした Budd-Chiari 症候群の難治性

腹水に選択的  $\beta_1$ -blocker である metoprolol が有効であった症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

### 文 献

- 1) 森脇優司, 松井 聖, 山出 涉, 山本徹也, 安室芳樹, 波田寿一, 東野一彌: 門脈圧亢進症を伴った有腹水肝硬変患者に対する選択的  $\beta_1$ -blocker (metoprolol) の使用経験. 総合臨床 34: 1579-1583, 1985.
- 2) Bernardi, M., Rossana, D. P., Trevisani, F., Maria, R. T., Ciancaglini, G. C., Pesa, O., Ligabue, A., Baraldini, M. and Gasbarrini, G.: Renal function and effective  $\beta$ -blockade in cirrhosis with ascites. Relationship with baseline sympathoadrenergic tone. J. Hepatol. 8: 279-286, 1989.
- 3) 山本貞博: 病態 Budd-Chiari 症候群. 肝胆膵 16: 69-73, 1988.
- 4) Shalden, S., Dolle, M., Guevara, L., Iber, F. L. and Sherlock, S.: Effect of pitressin on the splanchnic circulation in man. Circulation 24: 797-807, 1961.
- 5) Thulin, L., Tyden, G., Samnegard, H., Muhrbeck, O. and Efendic, S.: Treatment of bleeding oesophageal varices with somatostatin. Acta Chir. Scand. 145: 395-398, 1979.
- 6) 木下榮一, 杉浦光雄, 二川俊二, 榛沢 隆, 児島邦明: 食道静脈瘤. 医学と薬学 17: 329-333, 1987.
- 7) Lebrech, D., Nouel, O., Corbic, M. and Benhamou, J. P.: Propranolol—a medical treatment for portal hypertension?. Lancet 2: 180-182, 1980.
- 8) Babb, R. R. and Mitchell, R. L.: Persistent hemorrhagic gastritis in a patient with portal hypertension and esophagogastric varices: the role of portal decompressive surgery. Amer. J. Gastroenterol. 83: 777-779, 1988.
- 9) The Italian multicenter project for propranolol in prevention of bleeding: Propranolol prevents first gastrointestinal bleeding in non-ascitic cirrhotic patients. J. Hepatol. 9: 75-83, 1989.
- 10) 中山隆雅, 大西久仁彦, 斉藤正之, 波多野等, 塚本俊彦, 寺林秀隆, 杉田周次郎, 和田勝則, 三島昭彦, 野村文夫, 大槻俊夫, 河野邦彦, 高円博文, 奥田邦雄: Propranolol の門脈血行動態へ及ぼす影響. 肝臓 25: 652-656, 1984.
- 11) Westaby, D., Bihari, D. J., Gimson, A. E. S., Crossley, I. R. and Williams, R.: Selective and non-selective beta receptor blockade in the reduction of portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. Gut 25: 121-124, 1984.
- 12) Buuren, H. R., Velden, P. C., Koorevaar, G. and Silberbusch, J.: Propranolol increases arterial ammonia in liver cirrhosis. Lancet 2: 951-952, 1982.