

論 文 内 容 の 要 旨

**Clinical outcomes of antithrombin III-based therapy for patients
with portal vein thrombosis: A retrospective, multicenter study**

門脈血栓症患者に対するアンチトロンビン III を用いた治療の臨床成績
多施設共同後方視点的研究

日本医科大学大学院医学研究科 消化器内科学分野

研究生 葉山 惟信

Hepatology Research 53 卷 1 号 掲載予定

【背景・目的】

門脈血栓症は肝硬変患者に合併し、腹水増悪、胃食道静脈瘤出血や肝性脳症などの予後不良な肝関連事象の原因となる。しかし、門脈血栓は自然消退することもあり、治療介入の意義や予後改善に繋がるかについては議論の余地がある。AT-III 製剤を用いた血栓溶解療法の有効性と安全性は 2018 年に報告され、AT-III 製剤は本邦で保険適応のある門脈血栓症に対する唯一の治療薬となっている。本研究は門脈血栓症に対する AT-III 製剤を用いた血栓溶解療法が肝関連事象や生存率に及ぼす影響とそれらに関与する因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2017 年 8 月から 2021 年 12 月まで登録 21 施設において AT-III 製剤を用いた血栓溶解療法を行った 256 例のうち、選択基準を満たした 240 例を対象とした。AT-III 製剤は 1500 単位を 1 日 1 回、5 日連日点滴静注投与を 1 コースとして最大 3 コース投与した。門脈血栓に対する治療効果はカラドップラー超音波、造影 CT, MRI により最大寸法を評価した。治療効果は完全消失 (CR)・部分奏効 (PR)・軽度奏効 (SR)・無奏効 (NR)・病勢進行 (PD) と定義し、最大面積 75%以下となった CR+PR+SR を良好な奏効と定義した。血栓溶解療法の奏効率を算出後、単変量解析および多重ロジスティック回帰解析にて良好な奏効に関与する因子を抽出した。次に COX 比例ハザード回帰分析を用いて、肝関連事象および生存に関与する因子を抽出し、累積生存率は Kaplan-Meier 法により作成し log-rank 検定により比較した。

【結果】

患者背景は男性 151 名・女性 89 名で、年齢中央値 69 歳、血中 AT-III 活性値中央値は 58.0%であった。AT-III 製剤単独療法が 69 例であり、他の抗血栓薬との併用療法が 171 例であった。CR49 例・PR 66 例・SR47 例であり、良好な奏効率は 67.5% (162/240 例) であった。奏効率は治療コース数によって有意差はなく、単独療法と併用療法の間で有意差はなかった。血栓溶解療法後の維持療法は 163 例 (67.9%) で施行され、初回治療 3 年以内の門脈血栓の再発は 23.3 % (56/240 例) であった。

初回治療 1 年後・2 年後・3 年後の肝臓関連事象の累積発生率はそれぞれ 38.2%・53.9%・68.5%であった。この 3 年以内の肝関連事象の関与する因子を COX 比例ハザード回帰分析にて解析したところ、単変量解析では高齢・肝細胞癌・Fib-4 index 高値・維持療法の欠如・非奏効・経過中の門脈血栓増悪・MELD-Na score 高値が肝関連事象と関連しており、多変量解析では肝細胞癌・維持療法の欠如・非奏効・経過中の門脈血栓増悪が肝関連事象の独立因子として抽出された。ここで門脈血栓増悪 (HR 3.05, 95%CI 2.08-4.49.) は肝関連事象に関与する最も強い因子であり、門脈血栓増悪のない群において肝関連事象の累積発生率が有意に低かった ($p=1.41 \times 10^{-10}$)。門脈血

栓増悪に関与する因子は高齢・維持療法の欠如・非奏功が独立因子として抽出された。

初回治療1年後・2年後・3年後の全生存率は、80.1%・67.7%・59.2%であった。単変量解析では若年・肝細胞癌なし・維持療法・MELD-Na score 低値が生存率に有意に寄与しており、多変量解析では同一の因子が独立した寄与因子として同定された。血栓溶解療法の奏効は生存率に寄与した因子として抽出されなかった。

【考察】

血栓溶解療法は出血リスクを回避しつつ高い有効性と安全性を確保する必要がある。既報にて各種薬剤による血栓溶解療法は門脈血栓に対し有効かつ安全であると報告されているが、これらの研究は100例未満と症例数が少なく、短期間の転帰の報告であった。そこで本研究では240症例を対象に3年間の観察期間で、AT-III製剤を用いた血栓溶解療法の反応性を評価し、肝関連事象と生存率に関与する因子を明らかにすることを目的とした。

血栓溶解療法の反応性が転帰や予後に関連に関する報告はされておらず、本研究では血栓溶解療法の良い奏効が肝関連事象の累積発生率を有意かつ独立に減少させることを示した。さらに門脈血栓増悪は肝関連事象発生の最も強い独立因子であったが、これはAT-III製剤を用いた血栓溶解療法の良い奏功により抑制された。また維持療法は肝関連事象と門脈血栓増悪のいずれも抑制した。これらの知見は、AT-III製剤を用いた血栓溶解療法と維持療法の両方による門脈血栓進行の抑制が、肝関連事象の抑制に重要であることを示唆している。

血栓溶解療法の良い奏効が累積生存率を有意に向上させなかった一方で、若年・肝細胞癌なし・MELD-Na score 低値・維持療法が独立して生存率を向上させた。治療効果が予後と関連しないことは、門脈血栓が肝予備能の低い背景の症例で多く発症すること、加えて血栓溶解療法により良い奏効が得られても経過中に門脈血栓の再発により肝予備能が低下することが理由として推察される。ここで維持療法は肝関連事象および門脈血栓増悪の抑制だけでなく、生存率にも関連する重要な因子であり、本研究において門脈血栓症における維持療法の重要性が明らかになった。

【結論】

門脈血栓症に対するAT-III製剤を用いた血栓溶解療法において、維持療法・良い奏効・門脈血栓増悪がないことは、肝関連事象の発症を抑制する。特に維持療法は、肝関連事象の抑制だけでなく門脈血栓増悪も抑制し、さらには予後を改善することが示された。