

# 食道静脈瘤硬化療法における各種硬化剤による食道・ 胃壁の組織変化に関する実験的研究

聖マリアンナ医科大学第1外科 (主任: 渡辺 弘教授)

猪 狩 次 郎

## EXPERIMENTAL STUDIES ON THE HISTOLOGICAL CHANGES IN ESOPHAGO-GASTRIC TISSUE FOLLOWING THE SCLEROTHERAPY OF ESOPHAGEAL VARICES

Jiro IKARI

1st Department of Surgery, St. Marianna University, School of Medicine

(Director: Prof. Hiromu Watanabe)

食道静脈瘤内視鏡的硬化療法に用いられる4種類の硬化剤を、イヌの正常な食道・胃粘膜下層に直視下に注入し、その注入部位の組織損傷の程度、創傷治療過程に関して、肉眼像、微細血管造影像、組織像にて経時的に観察した。absolute Ethanol が最も激烈な組織損傷を食道・胃壁に及ぼし、次いで5%Phenol almond oil, 5%Ethanolamine oleate, 1%Polidocanol の順で組織損傷が強かった。すべての硬化剤注入部位に潰瘍形成をみたが、全例14日目で癒痕治癒した。創傷治癒に関しては、1%Polidocanol で最も線維化が速やかにかつ強く起こり、paravasal 法で注入される硬化剤としては、1%Polidocanol が最適であるとの結論を得た。

索引用語: 食道静脈瘤, 内視鏡的硬化療法, 硬化剤, paravasal 法

### I. 緒 言

門脈圧亢進症における食道静脈瘤出血の治療法は、多くの変遷を経て現在に至っている<sup>1)</sup>。静脈瘤出血の治療法は大別すると、観血的治療法と非観血的治療法に分けることができる。

内視鏡的硬化療法は非観血的治療法の1つで、すでに1939年 Crafoord & Frenckner により報告されているが、当時の治療成績は外科的治療法と比べて満足すべきものではなく、あまり顧みられなかった。しかし、外科的治療法の適応と限界が明らかにされた1970年初めごろより、内視鏡技術の進歩、注入法の改良などにより、本法は再び欧米を中心に脚光を浴び発展してきた。近年、本邦でも食道離断術後再発遺残症例、手術不能症例などに対し、積極的に行われている治療法である。本法による静脈瘤緊急出血症例に対する止血率は、諸家の報告<sup>2)~7)</sup>で95%前後と高い治療効果をあげ

ている。

硬化療法には、① intravasal 法、② paravasal 法、③両者を併用する方法があり、使用される硬化剤は、各法および施設により異なる。

しかし、各種硬化剤注入後の食道壁の組織損傷および創傷治療過程に関する基礎的研究の報告は少なく、臨床面が先行しているのが現状である。本研究では、主に paravasal 法に用いられる各種硬化剤をイヌの正常な食道・胃粘膜下層に直視下に注入し、その組織損傷および創傷治療過程を肉眼像、微細血管造影像、組織像により、経時的に検討した。また、intravasal 法に用いられる硬化剤の食道・胃粘膜下層注入時の変化に関しても、同様に検討を加えたので合わせて報告する。

### II. 実験動物および方法

体重10~18kgの雑種成犬40頭を用いた。実験犬は術前日より絶飲食とし、術中は5%Glucose 500ml, cephalantin 200mg を点滴静注した。術後2日間は絶食とし同様の輸液を点滴静注し、術後3日目に軟食とし

<1986年2月11日受理>別刷請求先: 猪狩 次郎  
〒213 川崎市宮前区菅生2095 聖マリアンナ医科大学第1外科

4日目より普通食とした。

麻酔方法は、sodium pentobarbital 25mg/kgの静脈内投与で導入し、気管内挿管後 room air にて R-60式レスピレーターで調節呼吸（1回換気量250ml, 20回/min）を行った。

#### A) 手術操作

##### 1) 開胸術

上記静脈麻酔後、右側臥位に固定し、左第6肋間で開胸、左肺間膜を切離し肺を上方に圧排した後、縦隔胸膜を切開し下部食道を露呈した。横隔膜より約3cm口側の食道を約5cm縦切開し（迷走神経は温存した）、正常な食道粘膜下層に27G二段針にて各種硬化剤を注入した。

注入した薬剤は、

- ① 5%Phenol almond oil (Paoscle®) (以下 Pao. と略す)
- ② 1%Polidocanol (Aethoxysklerol®) (以下 Polidocanol と略す)
- ③ absolute Ethanol (以下 Ethanol と略す)
- ④ 5%Phenol almond oil+absolute Ethanol
- ⑤ 5%Ethanolamine oleate (Varisab®) (以下 E. O と略す) の5種類である。

予備実験で、Ethanolのみ1回注入量1ml以上で食道・胃壁の穿孔を起こす危険性が高いとの結果を得たため、本実験では1回注入量を Ethanol のみ0.5mlとし、他はすべて1mlとした。Pao.+Ethanolは、各0.5mlずつ計1mlとして注入した。

止血を確認後、食道縦切開部を3号絹糸にて二層に結節縫合し閉鎖した後、径5mmのビニールチューブを胸腔内ドレーンとして挿入し閉胸した。閉胸後、胸腔ドレーンより十分に脱気した後、ドレーンは抜去した。

##### 2) 開腹術

静脈麻酔呼吸管理下に、仰臥位に固定し上腹部正中切開にて開腹した。胃体下部前壁大弯側を約7cm縦切開し、胃前庭部および体下部前後壁の正常な粘膜下層に、食道と同様の方法で同様の硬化剤を直視下に注入した。止血確認後、3号絹糸にて胃切除開部を二層に結節縫合し閉腹した。

#### B) 検査法

##### 1) 肉眼的観察

硬化剤注入後、経時的（1, 3, 5, 7, 14, 30日）にイヌを屠殺した後、微細血管造影を行い、食道と胃とを1塊として摘出した。そしてホルマリン固定前後の粘膜、外膜（漿膜）の状態を、出血、浮腫、粘膜欠損

表1 微細血管造影法

- 1) pentobarbital (8~10ml)+heparin5000U静注。
- 2) 左開胸、下行大動脈カニューレーション開腹、下大静脈より脱血。
- 3) 37℃生理的食塩水12~16ml +heparin12000~16000U動脈側より注入。
- 4) 37℃20%BaSO<sub>4</sub>1000ml動脈側より注入
- 5) 37℃30%BaSO<sub>4</sub> 500ml動脈側より注入
- 6) 40%BaSO<sub>4</sub> 300ml+寒天3g +ゼラチン3g +アラビアゴム2g 動脈側より注入。

表2 軟線撮影条件

使用装置	SOFTEX TYPE IEM GE-13
撮影距離	50cm
管電圧	28KVP
管電流	5mA
照射時間	12秒
現像処理	FUJI X-RAY PROCESSOR RU-II
使用フィルム	KODAK X-OMAT TL Film

の有無を中心に観察した。

2) 微細血管造影法を用いた各種硬化剤注入部位の血管構築の観察

経時的（1, 3, 5, 7, 14, 30日）にイヌを屠殺した後、食道および胃の硬化剤注入部位の微細血管を平面および断面で観察した。微細血管造影法の詳細は表1に示す。

摘出標本は硬化剤注入の際の食道縦切開部、胃縦切開部を再度開き、平面軟線撮影を行った。その後、硬化剤注入部位を中心に幅3~5mmに切り出し、断面軟線撮影を施行した。撮影条件は表2のごとくである。

平面軟線撮影では、硬化剤注入部および周辺の血行走行、潰瘍の有無を観察し、断面軟線撮影では、粘膜・粘膜下層、筋層の血管走行、潰瘍形成の有無、新生血管に注目し観察した。

##### 3) 組織学的観察

断面軟線撮影後、同一切片を10%ホルマリン液で固定した後パラフィン包埋しマイクロームにて3μに薄切し、hematoxylin-eosin染色、elastica-van Gieson染色およびMasson染色を施行した。組織所見として、硬化剤注入部および周辺の壊死、浮腫、炎症細胞浸潤、潰瘍形成、新生血管、線維芽細胞および線維化などの組織損傷および創傷治癒過程を中心に観察した。

### III. 実験結果

実験犬40頭のうち屠殺予定前に死亡した5頭には、肉眼的および組織学的検索のみを行い、微細血管造影は

施行しなかった。

なお、本研究では、前項で述べたように、硬化剤を食道と胃との正常な粘膜下層に直視下に注入したが、食道と胃との肉眼的変化、微細血管造影および組織学的変化がほぼ同様であったので、本論文では食道の結果だけを記載する。また、EthanolとPao.+Ethanolの実験結果がほぼ一致したため、以後Ethanolの結果として両者を一括して記載する。

1) 肉眼的観察

i) 術後1日目

硬化剤注入部位の粘膜に、すべての硬化剤で膨隆を認め、Ethanolのみ注入部位の粘膜欠損を認めた。Polidocanol E.Oでは軽度であった。

ii) 術後3日目

すべての硬化剤で潰瘍形成を認め、周囲粘膜は急性炎症に伴う浮腫が強く、特にEthanolの潰瘍は深くて大きかった。Pao.は、Ethanolと比較すると潰瘍は浅くて小さいが、Polidocanol, E.Oと比較して潰瘍形成は強かった。Ethanolのみ出血斑を認めた。

iii) 術後5日目

潰瘍の深さ、大きさは、どの硬化剤も3日目と同様の所見を呈したが、浮腫は減弱しつつあった。Ethanolの出血斑は消失していた。

iv) 術後7日目

粘膜の浮腫は消失していたが、Ethanolでは依然として巨大潰瘍を形成していた。Polidocanolの潰瘍は、粘膜に一部陥凹がみられたが、すでに再生上皮に覆われ粘膜欠損は認められなかった。Pao.とE.Oでも、潰瘍周囲に再生上皮を認めた。

v) 術後14日目

すべての硬化剤で潰瘍は再生上皮に覆われ瘢痕となっていたが、Pao., Ethanolでは瘢痕部位の陥凹を認めた。

vi) 術後30日目

Polidocanol, E.Oでは潰瘍は完全に瘢痕化しており、同部と周囲は硬く触知した。Pao., Ethanolでも、注入部位の一部に陥凹はみられたが、同部と周囲は硬く瘢痕治療していた。

2) 微細血管造影による観察

微細血管造影の結果は、浮腫、潰瘍形成、新生血管の程度を高度：卅, 中等度：++, 軽度：+, なし：-として、表3にまとめた。

i) 術後1日目

すべての硬化剤注入部位で、造影剤は灌流されず血

表3 微細血管造影造影像

術後	硬化剤	浮腫	潰瘍形式	新生血管
1日	Pao.	++	-	-
	Polidocanol	+	-	-
	Ethanol	+++	-	-
	E-O	+	-	-
3日	Pao.	++	+	-
	Polidocanol	++	+	-
	Ethanol	+++	+++	-
	E-O	++	+	-
5日	Pao.	+	+	+
	Polidocanol	++	+	+
	Ethanol	+++	+++	+
	E-O	++	+	±
7日	Pao.	+	+	+
	Polidocanol	++	-	++
	Ethanol	+++	+++	++
	E-O	+	+	+
14日	Pao.	-	+	++
	Polidocanol	-	-	+++
	Ethanol	-	+	+++
	E-O	-	+	+++
30日	Pao.	-	-	+++
	Polidocanol	-	-	+++
	Ethanol	-	-	+++
	E-O	-	-	+++

行は遮断されており、avascular areaとして観察された。特にEthanolでは、筋層にまで及ぶ広範なavascular areaを形成していた(図1 e), 次いでavascular

図1 術後1日目

a: Pao., b: Polidocanol, c: Ethanol, 広範なavascular area (矢印)を形成している d: E・O

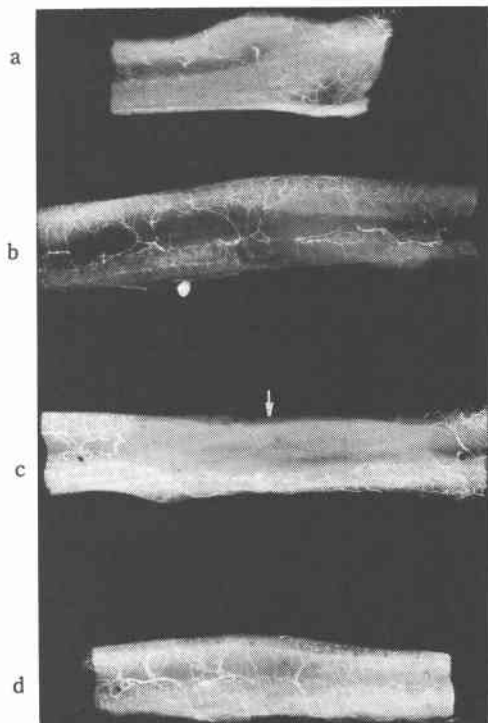
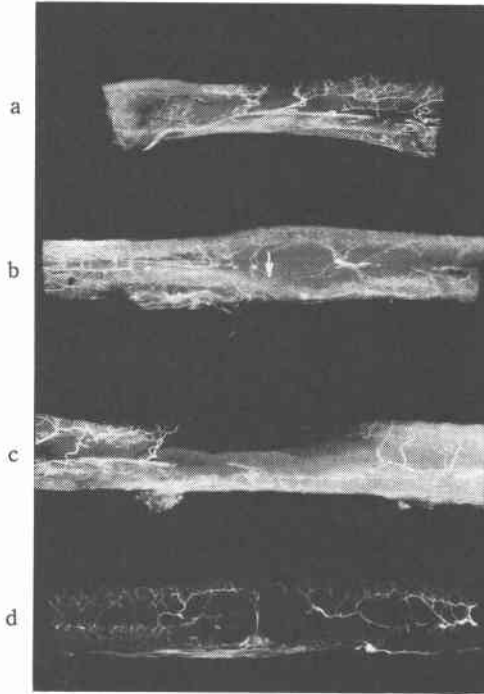


図2 術後5日目

a: Pao., b: Polidocanol, avascular area が小さくなり, 筋層から粘膜下層に新生血管 (矢印) がみられる. c: Ethanol, d: E.O.



area が広いのが Pao. で, Polidocanol, E.O の順であった (図1 a, b, d).

#### ii) 術後3日目

Polidocanol, E.O では, avascular area が1日目と比較して広がっており, 同部に一致して mucosal vessel から submucosal vessel まで消失している像がみられた. Pao., Ethanol では, 1日目と同様の大きな avascular area を認めた. すべての硬化剤で, 新生血管はまだみられなかった.

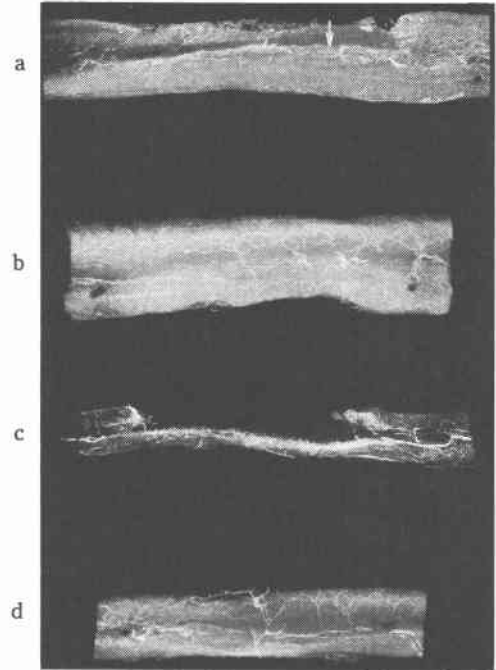
#### iii) 術後5日目

Polidocanol で, 筋層から粘膜下層の一部に新生血管がみられるようになり, avascular area は小さくなっていた (図2b). Pao. は, 筋層に一致して血管新生が認められ, Polidocanol と同様 avascular area は小さくなっていた (図2 a). Ethanol では, avascular area は相変わらず巨大であるが, 筋層の一部に新生血管を認めた (図2 c). E.O では, 依然として avascular area が大きく, 粘膜下層の新生血管はわずかであった (図2 d).

#### iv) 術後7日目

図3 術後7日目

a: Pao., 粘膜下層に軽度新生血管 (矢印) を認める. b: Polidocanol 粘膜再生を示す mucosal vessel を認める. c: Ethanol 組織欠損が依然大きい. d: E.O.



Polidocanol では, 血管新生が強く起こり, mucosal vessel が再生されていた (図3 b). Pao., E.O では, 狭い領域ではあるが avascular area が残存し, mucosal vessel の再生はまだ起きていなかった. 筋層から粘膜下層の新生血管は, Polidocanol と比較が少ないが認められた (図3 a, d). Ethanol は, 依然として組織欠損は大きい, 筋層のみならず粘膜下層の一部にも新生血管が認められた (図3 c).

#### v) 術後14日目

Polidocanol では強い血管新生が筋層から粘膜にかけてみられた (図4b). E.O, Ethanol ではいまだ mucosal vessel はみられず, 粘膜下層にのみ強い血管新生をみた (図4 c, d). Pao. は他の3剤に比較して, 筋層から粘膜下層にかけての新生血管は少なく, mucosal vessel もみられなかった (図4 a).

#### vi) 術後30日目

すべての硬化剤で, 筋層から粘膜にかけて強い血管新生を認めた.

#### 3) 組織像による観察

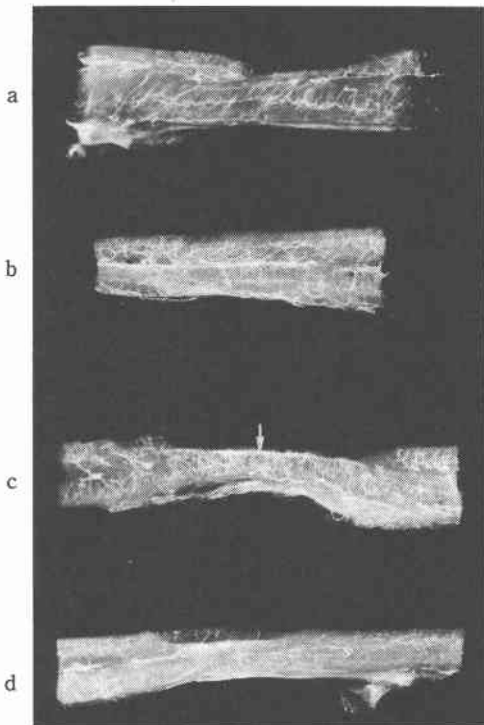
組織学的観察は, 壊死, 浮腫, 細胞浸潤, 潰瘍形成,

表 4 組織学的観察

術後	硬化剤	壊死	浮腫	細胞浸潤	潰瘍形式	新生血管	線維芽細胞	線維化
1日	Pao.	++	++	+	-	-	-	-
	Polidocanol	+	++	+	-	-	-	-
	Ethanol	+++	+++	+	++	-	-	-
	E-O	+	+++	++	-	-	-	-
3日	Pao.	++	++	++	++	-	-	-
	Polidocanol	+	++	+++	++	-	-	-
	Ethanol	+++	+++	+++	+++	-	-	-
	E-O	++	+++	+++	+	-	-	-
5日	Pao.	++	+	++	++	-	-	-
	Polidocanol	+	+	++	+	+	+	-
	Ethanol	+++	++	++	+++	-	-	-
	E-O	++	++	++	++	-	-	-
7日	Pao.	+	+	+	+	+	+	-
	Polidocanol	-	+	+	-	++	++	+
	Ethanol	+	++	+	++	+	+	+
	E-O	+	++	++	+	+	+	±
14日	Pao.	-	+	-	-	+++	+++	+++
	Polidocanol	-	-	-	-	+++	+++	+++
	Ethanol	-	-	+	-	++	++	++
	E-O	-	-	-	-	++	++	++
30日	Pao.	-	-	-	-	+++	+++	+++
	Polidocanol	-	-	-	-	+++	+++	+++
	Ethanol	-	-	-	-	+++	+++	+++
	E-O	-	-	-	-	+++	+++	+++

図 4 術後14日目

a: Pao.ほかと比べて新生血管が少ない, b: Polidocanol 高度の血管新生をみる, c: Ethanol 粘膜下層にのみ血管新生(矢印)をみる, d: E.O



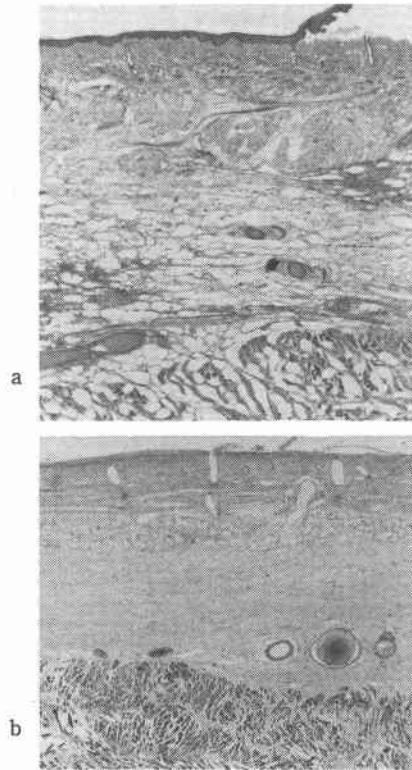
新生血管, 線維芽細胞, 線維化を検討項目とし, おのおの程度を高度: 卅, 中等度: 卍, 軽度: +, なし: - に分類し, 表 4 に一括してまとめた.

i) 術後 1 日目

Pao. では, 粘膜下層から筋層の一部にかけて出血,

図 5 術後 1 日目

a: Pao. 出血, 壊死が中等度あり, 脂肪滴が混在している. b: Polidocanol 粘膜下層の浮腫が主体で小血管にフィブリノイド変性を認める.



壊死が中等度にあり, それに硬化剤の成分の一部である脂肪滴が混在していた. その周囲には, 浮腫, 軽度炎症細胞浸潤を認めた(図 5 a). Polidocanol では, 粘膜下層の浮腫の変化が主体で, 組織の壊死, 出血, 細胞浸潤は軽度であった. また, 粘膜下層の小血管にフィブリノイド変性がみられた(図 5 b).

Ethanol は, 筋層にまで達する広範な高度の壊死, 出血, 浮腫像があり, 粘膜は脱落していた. 周囲組織には, 軽度の細胞浸潤を認めた(図 6 a). E.O は, Polidocanol と比較して組織の壊死は軽度であったが, 浮腫, 細胞浸潤の程度はより強かった. 小血管のフィブリノイド変性は, Polidocanol と同程度にみられた(図 6 b). この時期に潰瘍を形成していたのは, Ethanol のみであった.

ii) 術後 3 日目

1 日目と比較し, すべての硬化剤で急性炎症像が強くなり, 潰瘍を形成していた. 細胞浸潤は好中球が主

図6 術後1日目

a: Ethanol 高度の壊死, 浮腫像で, 粘膜は脱落している. b: E・O浮腫が主体である.

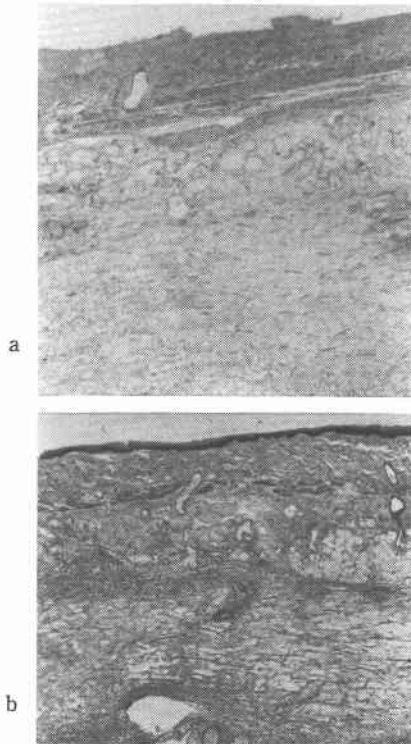
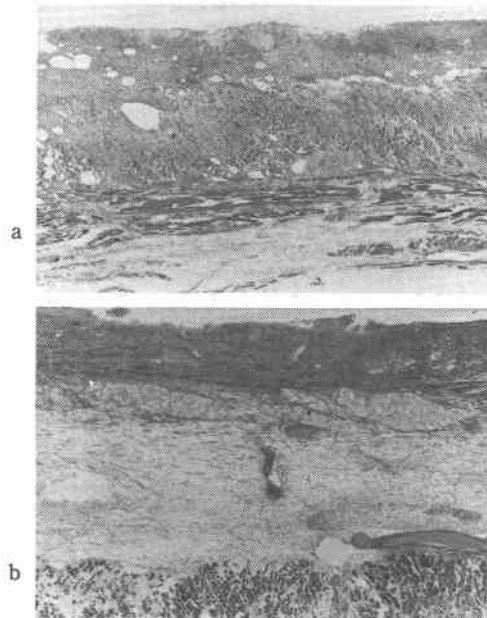


図7 術後5日目

a: Pao. 粘膜下層に壊死組織, 脂肪滴が混在し, 粘膜は脱落している. b: Polidocanol 粘膜下層に線維芽細胞, 新生血管の出現をみる.



体であった。Pao. では、潰瘍形成を認め、粘膜下層から筋層にかけて壊死組織、脂肪滴が混在していた。Polidocanol は、炎症反応は他の3剤と同程度であったが、組織の壊死は最も軽度であった。E.O は、1日目より組織の壊死が強くなり、他の3剤と比較して組織の炎症反応が強くなり、これらの変化は筋層にまで達していた。Ethanol は、細胞浸潤が強くなり、UL. III~IVの巨大潰瘍を形成していた以外1日目とはほぼ同様の所見であった。

### iii) 術後5日目

すべての硬化剤で、3日目より組織の炎症像は軽減していたが、壊死の程度は同じであった。Pao. では、浮腫が軽度になったのみで、3日目と同様の所見であった(図7 a)。Polidocanol は、浮腫、細胞浸潤(macrophageが増加している)などの急性炎症像がやや軽減し、筋層に接する粘膜下層に線維芽細胞、新生血管の出現をみた。潰瘍は浅くて小さかった(図7 b)。Ethanol は、依然として大きな組織壊死がみられ、巨大で深い潰瘍を形成していた。炎症が波及した筋層では、

一部潰瘍底において修復機転が起こりつつあった。E.O は、Polidocanol と比較して組織の壊死、浮腫が強くなり、急性潰瘍も深く大きくなる傾向がみられた。

### iv) 術後7日目

Pao. では急性炎症像が消退して、筋層に接する粘膜下層に新生血管、線維芽細胞が出現し、それらは特に潰瘍周辺で強かった。脂肪滴は消失していた(図8 a)。Polidocanol でも、急性炎症はほとんど治癒し、5日目からみられた粘膜下層の新生血管、線維芽細胞はさらに増加していた。また、粘膜は再生上皮で覆われ癒痕となっていた(図8 b)。Ethanol では、筋層から粘膜下層に線維芽細胞、新生血管を認めたが、依然として潰瘍は存在している。E.O. は、他の3剤と比較し、この時期にも浮腫、細胞浸潤が中等度認められ、一部壊死組織もみられた。Polidocanol と比較して、粘膜下層の線維芽細胞、新生血管は少なかった。

### v) 術後14日目

Pao. では、粘膜下層に一部リンパ球、形質細胞を中心とした細胞浸潤が軽度みられたが、線維芽細胞、新生血管が増殖し、粘膜は再生上皮で覆われていた。Polidocanol は、炎症反応が完全に消失し、線維化がかなり高度になっていた。Ethanol も、リンパ球、形質細

図8 術後7日目

a: Pao. 粘膜下層の一部に線維芽細胞, 新生血管を認める, b: Polidocanol 粘膜はすでに再生上皮に覆われている。

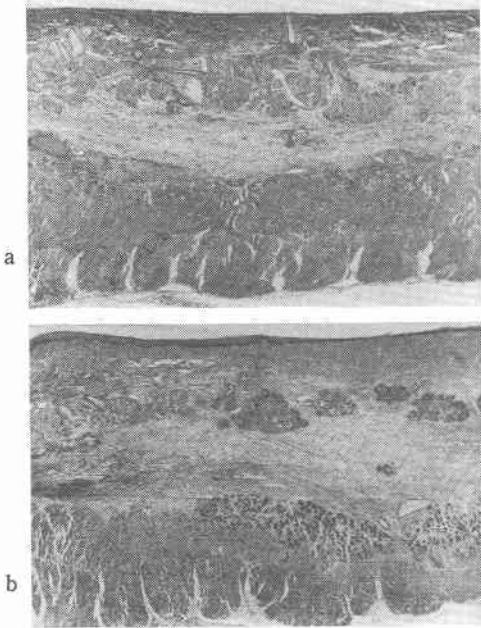


図10 術後30日目

a: Pao. 線維化が著明である, b: Polidocanol 線維化が高度となっている。

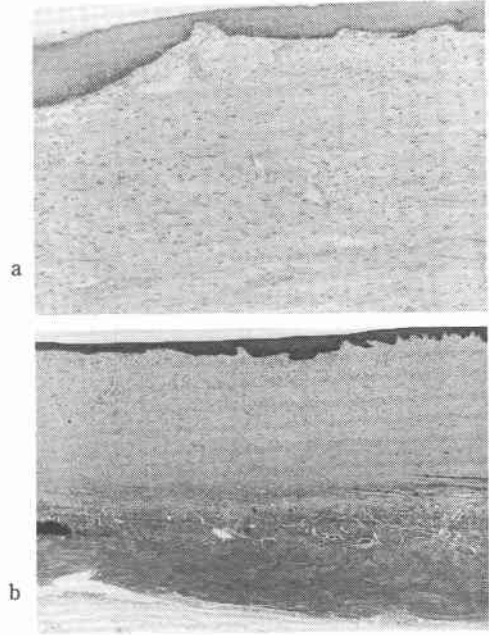
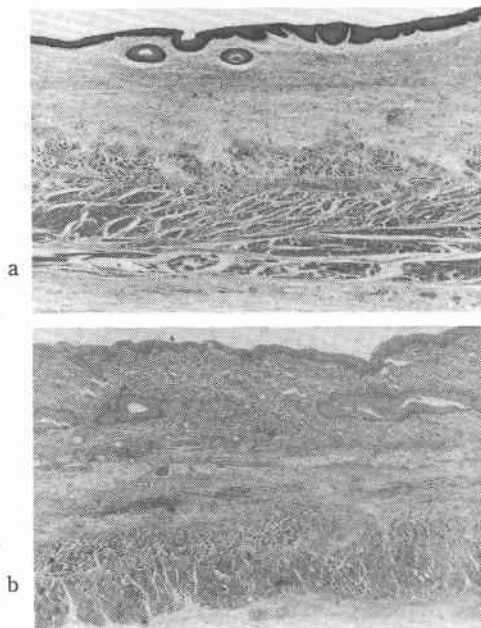


図9 術後14日目

a: Ethanol リンパ球, 形質細胞をみるが, 線維化は中等度となり, 再生上皮をみる, b: E・O 線維化が中等度となっている。



胞を中心とした細胞浸潤が粘膜下層に軽度みられたが, Pao. と同様, 線維芽細胞, 新生血管が中等度認められた。粘膜は再生上皮に覆われていた (図9 a)。E. O も, 中等度の線維化が起こり, 粘膜も再生されていた (図9 b)。

vi) 術後30日目

注入されたすべての硬化剤で, 強い線維化が起きており, 再生された粘膜もほぼ正常な粘膜構築を示していた (図10a, b)。

#### IV. 考 察

食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法は, 1939年 Crafoord & Frenckner<sup>2)</sup>が16歳の女性に quinine-uretan を食道静脈瘤内に注入した報告例より始まる。1940年 Moersch<sup>3)</sup>は, Sodium morrhuate を静脈瘤内に注入し, 約半数に有効であったと報告している。その後も, Patterson ら<sup>9)</sup>, Kempe ら<sup>10)</sup>など諸家の報告がみられるが, 門脈減圧術, 直達手術などの外科的治療法が開発され静脈瘤治療の焦点は手術治療にあてられ, 本法は一部の施設で施行されていたにすぎなかった。しかしその後, 食道静脈瘤に対する外科的療法の変遷, 特にその成績の限界が明らかにされる一方, 内視鏡の進歩などを背景に, 内視鏡的硬化療法は欧米・

本邦で1970年代より再び注目され、1980年代になり治療法として広く普及しつつある。

内視鏡の進歩はめざましく、それまで全麻下に rigid esophagoscope を用いて行われてきた硬化療法は、1973年 Kapp ら<sup>11)</sup>が、flexible fiberscope を使用しはじめてから、比較的容易に一般で使われるようになった。また、硬化剤注入に際して、fiberscope 先端に特殊な balloon を装着したり<sup>6)</sup>、特殊な sheath を用いて<sup>12)</sup>、硬化剤を完全にかつ効果的に注入するための種々の工夫もなされている。

内視鏡的硬化療法は、注入法により2つに大別される。1つは1939年 Crafoord ら<sup>2)</sup>により行なわれた静脈瘤内に直接硬化剤を注入するいわゆる intravasal 法であり、もう1つは1960年 Wodak<sup>13)</sup>により行われた静脈瘤周囲の食道壁内へ硬化剤を注入するいわゆる paravasal 法である。intravasal 法はその後、Hunt<sup>14)</sup>、Johnston ら<sup>3)</sup>、高瀬ら<sup>15)</sup>、Terblanche ら<sup>16)</sup>などにより、paravasal 法は、Raschke ら<sup>17)</sup>、Kapp ら<sup>11)</sup>、Paquet ら<sup>18)</sup>ら、二川ら<sup>19)</sup>、熊谷ら<sup>20)</sup>などにより多数報告されている。また、両者を併用した方法は、Kempe ら<sup>10)</sup>、鈴木ら<sup>21)</sup>などにより報告されている。

現在、欧米・本邦で主に使用されている硬化剤を表5に示した。Ethanalamine oleate, Sodium tetradecyl sulfate は intravasal 法に、Phenol almond oil は、paravasal 法に用いられ、両者を併用した方法に使用される薬剤として、Polidocanol, Sodium morrhuate, absolute Ethanol などがある。

教室における本法の適応は、出月<sup>22)</sup>と同様、1. 食道離断術後再発遺残症例、2. 高度肝障害、切除不能肝癌合併などの手術適応外症例、3. 手術拒否症例を原則としている。

次に本法の治療成績についてみると、緊急出血症例に対する止血率は、Johnston ら<sup>3)</sup>の93%、Terblanche ら<sup>4)</sup>の92%、Paquet ら<sup>5)</sup>の93%、高瀬ら<sup>6)</sup>の95%、幕内ら<sup>7)</sup>の93%などの報告があり、1985年の日本門脈圧亢進症研究会による第2回アンケート調査報告の全国集

計でも91.1%と高い止血率を示している。この数値は同アンケートによる、緊急手術による止血率96.0%に匹敵する結果である。特に Child C 症例の緊急手術時の手術死亡率は20~40%と高値であり<sup>23)</sup>、このような症例に対し硬化療法は、比較的侵襲が少なく施行できる利点がある。しかし、本法による累積出血率は手術療法と比較して高く、長期予後、遠隔成績に関しては、今後の検討を待たなければならない。

本法による合併症は、Hunt<sup>14)</sup>、Paquet ら<sup>5)</sup>、Ayres ら<sup>24)</sup>、曾我ら<sup>25)</sup>など諸家により報告され、10%前後に発生している。その主なものは、食道潰瘍、食道壁の壊死・穿孔、食道狭窄、縦隔洞炎、胸膜炎、術後出血、肺塞栓、熱発、胸部痛、ショックなどである。これらのうち、食道潰瘍を合併症とみなすか、静脈瘤消退を促進する治療の一過程とみなすか、議論のあるところである。

intravasal 法の作用機序は、硬化剤による血管内皮細胞障害を惹起し、2次的に血栓形成を起こすことにより血行を遮断する。一方、paravasal 法では、静脈瘤周囲への硬化剤注入による機械的圧迫と、食道壁の線維化による硬化を図り、厚い結合織で静脈瘤を左右より圧迫し血行を遮断する。

食道静脈瘤硬化療法は、前述のごとく、欧米・本邦で広く臨床で行われている治療法であるにもかかわらず、各種硬化剤注入後の食道壁の病理組織学的変化、創傷治癒過程に関する基礎的研究は十分でなく、これまで詳細に検討された報告は少ない<sup>26)27)</sup>。

本実験では、主に paravasal 法に用いられる各種硬化剤をイヌの正常な食道・胃粘膜下層に直視下に注入し、その組織損傷・創傷治癒過程を検討した。また intravasal 法の際、たとえ放射線透視下でも硬化剤の一部が血管外に注入されたり漏れることは必発である<sup>28)</sup>。また、最近、intravasal 法の硬化剤を血管内に注入した後、追加の目的で縮小した静脈瘤周囲に paravasal に注入することがある。これらのことより、intravasal 法に用いられる硬化剤の血管外注入時の食道壁の変化も同時に検討しておく必要がある。

#### 1) 肉眼像および微細血管造影による観察

各種硬化剤注入後の潰瘍は、肉眼的にほとんど punched out 様で、潰瘍周囲の盛り上がりは認めない。

丸山ら<sup>29)</sup>の研究によると、消化性潰瘍の急性期の典型的な微細血管造影像は、avascular zone, brush vessel, radiating vessel の3層より成り、avascular zone は滲出壊死層に一致していると述べている。硬化剤注

表5 Sclerosing Agents

1. Phenol group	: Phenol almond oil (Paoscle®)
2. Alcoholic group	: absolute Ethanol
3. Surfactant	
1) anionic	: Ethanalamine oleate (Vafistab®) Sodium tetradecyl sulfate (Sotradecol®)
2) cationic	
3) non-ionic	: Polidocanol (Aethoxysklero®)
4. Fatty acid	: Sodium morrhuate (Varicocid®)





結論を得た。

### V. 結 語

食道静脈瘤内視鏡的硬化療法の paravasal 法に用いられる各種硬化剤の効果を観察する目的で、イヌの正常な食道・胃粘膜下層に、これらの硬化剤を直視下に注入した結果、次の結論を得た。

1) 1% Polidocanol は、実験に用いられた他の硬化剤と比較し、組織損傷が少なく線維化が早期にかつ強く起こり、paravasal 法の硬化剤としては最適である。潰瘍は浅く小さく、比較的早期に瘢痕治癒する。

2) 5% Phenol almond oil は、1% Polidocanol に比較して組織損傷が強く、潰瘍も深く大きい。しかし、最終的な線維化は十分に強く起こり、硬化剤としての機能は十分である。

3) absolute Ethanol は、注入直後よりの組織損傷が激烈で強すぎるため、UI III~IV の深い巨大な潰瘍を形成し、注入量によっては食道・胃穿孔の危険性が高い。それゆえ、単独での使用には十分な注意を要する。

4) 5% Ethanolamine oleate は、原則的に intravasal 法に用いられる硬化剤であるが、血管内注入時、一部が paravasal に注入される場合がある。本実験の結果、食道・胃壁へ5% Ethanolamine oleate が注入された場合、少量では炎症反応、潰瘍治癒過程が遷延する傾向にあるものの、paravasal 法の効果は一応期待できる。しかし、大量に注入されると穿孔などの危険性があり、注入時十分の注意を要する。

本研究で検討したように、硬化剤の種類によって、注入部位の組織学的な変化、その後の創傷治癒過程に微妙な差異がみられる。硬化剤の選択、注入量の決定には、これらの差異にも留意することが大切であろう。

稿を終えるにあたり、本論文の御校閲を頂いた聖マリアンナ医科大学第1外科学教室渡辺弘教授、東京大学第2外科学教室出月康夫教授、直接本研究を御指導頂いた教室の萩原優講師に心から感謝いたします。本研究に御援助を頂いた、本学第2病理学教室高桑俊文講師、薬剤部柳川忠二氏、放射線部棚部 晃氏ならびに教室の田中房子氏ほか教室各位に感謝の意を表します。

本論文要旨は、第26回日本消化器病学会(千葉、昭和59年10月)、第14回創傷治癒研究会(大阪、昭和59年12月)および第85回日本外科学会総会(仙台、昭和60年4月)において発表した。

### 文 献

- 1) 出月康夫, 三條健昌, 梅北信孝: 食道静脈瘤治療の変遷. 胃と腸 20: 469-479, 1985
- 2) Crafoord C, Frenckner P: New surgical treat-

ment of varicous vein of the esophagus. Acta Otolaryngol (Stockh) 27: 422-429, 1939

- 3) Johnston GW, Rodgers HW: A review of 15 years' experience in the use of sclerotherapy in the control of acute hemorrhage from esophageal varices. Br J Surg 60: 797-800, 1973
- 4) Terblanche J, Northover JMA, Bornman P, et al: A prospective evaluation of injection sclerotherapy in the treatment of acute bleeding from esophageal varices. Surgery 85: 239-245, 1979
- 5) Paquet KJ: Endoscopic paravariceal injection sclerotherapy of the esophagus-indication, technique, complication: Results of a period of 14 years. Gastrointest Endosc 29: 310-315, 1983
- 6) 高瀬靖広, 小林幸雄, 岩崎洋治: 内視鏡的食道静脈瘤硬化療法. 外科治療 27: 48-53, 1985
- 7) 幕内博康, 田中 豊, 杉原 隆ほか: 食道・胃静脈瘤の内視鏡的硬化塞栓法—ETP 法の実際と予後一. 胃と腸 20: 497-505, 1985
- 8) Moersch HJ: The treatment of esophageal varices by injection of a sclerosing solution. J Thorac Cardiovasc Surg 10: 300-309, 1940
- 9) Patterson CO, Rouse MO: The injection treatment of esophageal varices. JAMA 130: 384-386, 1946
- 10) Kempe SG, Koch H: Injection of sclerosing solution in the treatment of esophageal varices. Acta Otolaryngol 118: 120-129, 1954
- 11) Kapp F, Buess HJ: Osophaguswandsklerosierung als Therapie blutender Osophagusvarizen bei inoperablen Patienten. Dtsch Med Wochenschr 98: 2465-2469, 1973
- 12) Williams KGD, Dawson JL: Fiberoptic injection of esophageal varices. Br Med J 29: 766-767, 1979
- 13) Wodak E: Osophagus varizen-Blutung bei Portaler Hypertension: Ihre Therapie und Prophylaxe. Wien Med Wochenschr 110: 581-583, 1960
- 14) Hunt PS, Johnston GW, Rodgers HW: The emergency management of bleeding esophageal varices with sclerosing injection. Br J Surg 56: 305-307, 1969
- 15) 高瀬靖広, 岩崎洋司, 南風原英夫ほか: 内視鏡的食道静脈瘤治療法—とくに手技について. Prog Dig Endosc 12: 105-108, 1978
- 16) Terblanche J, Northover JMA, Bornman P, et al: A prospective controlled trial of sclerotherapy in the long term management of patient after esophageal variceal bleeding. Surg Gynecol Obstet 148: 323-333, 1979

- 17) Raschke E, Paquet KJ: Management of hemorrhage from esophageal varices using the esophagoscopy sclerosing method. *Ann Surg* 177: 99-102, 1973
- 18) Paquet KJ, Oberhammer E: Sclerotherapy of bleeding esophageal varices by means of endoscopy. *Endoscopy* 10: 7-12, 1978
- 19) 二川俊二, 岩崎 甫, 深沢正樹ほか: 食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法. *消外* 3: 363-368, 1980
- 20) 熊谷義也, 幕内博康, 勝呂芳正ほか: 内視鏡を用いた食道静脈瘤の硬化剤注入による治療法. *消外* 4: 1445-1448, 1981
- 21) 鈴木博昭, 長尾房大: 内視鏡的硬化療法. *臨床成人病* 12: 25-29, 1982
- 22) 出月康夫: 食道静脈瘤に対する治療法の選択. *外科治療* 53: 33-37, 1985
- 23) Cello JP, Grendell JH, Crass RA, et al: Endoscopic sclerotherapy versus portacaval shunt in patients with severe cirrhosis and variceal hemorrhage. *N Engl J Med* 311: 1589-1593, 1984
- 24) Ayres S, Goff J, Warren G: Endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices: Effects and complication. *Ann Intern Med* 98: 900-903, 1983
- 25) 曾我基行, Paquet KJ: 食道静脈瘤に対する硬化療法. *臨外* 36: 363-368, 1981
- 26) Cohen LB, Simon C, Korsten MA, et al: Esophageal motility a symptom after endoscopic injection sclerotherapy. *Dig Dis Sci* 30: 29-32, 1985
- 27) 篠原昭博, 小林敏成, 坂本武司ほか: 食道静脈瘤に対する内視鏡的塞栓療法の検討—7剖検例における静脈瘤内血栓の経時的变化からみた考察—. *Gastroenterol Endosc* 25: 1447-1453, 1983
- 28) 熊田博光, 村島直武, 池田健次ほか: 剖検例からみた食道静脈瘤硬化療法. *胃と腸* 20: 1507-512, 1985
- 29) 丸山圭一, 大槻道夫, 比企能樹ほか: 胃潰瘍の微細血管構築—特に治療および再発における役割—. *胃と腸* 8: 523-531, 1973
- 30) 長尾房大, 並木正義: 消化管出血とその対策—新しい止血法の工夫—. 東京, 医学図書出版, 1982, p39-55.
- 31) Helpap B, Bollweg L: Morphological changes in the terminal esophagus with varices, following sclerosis of the wall. *Endoscopy* 13: 229-233, 1981
- 32) Soehendra N, de Heer K, Kempeneers I, et al: Morphological alterations of the esophagus after endoscopic sclerotherapy of varices. *Endoscopy* 15: 291-296, 1983
- 33) Sugawa C, Okumura Y, Lucus C, et al: Endoscopic sclerosis of experimental esophageal varices in dogs. *Gastrintest Endosc* 24: 114-116, 1978
- 34) Evans DMD, Jiones DB, Cleary BK, et al: Esophageal varices treated by sclerotherapy: A histopathological study. *Gut* 23: 615-620, 1982
- 35) 二川俊二, 平出康隆, 斉藤 実ほか: 食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法. *消外* 6: 329-335, 1983
- 36) 荒川正博, 福田一典, 野田岳水ほか: 食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法施行例の病理学的検討. *日消病会誌* 80: 2485-2492, 1983