日消外会誌　20（11）：2477～2481，1987年

原　著

食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法
—prospective randomized study による硬化剤 5％ethanolamine oleate の多量注入法と少量注入法の比較検討—

九州大学第2外科
磯　恭典　北野　正剛　岩永　哲也
東　秀史　小柳　信洋　杉町　圭蔵

AN INTERIM REPORT OF A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY COMPARING THE LARGE VOLUME INJECTION METHOD WITH THE SMALL VOLUME INJECTION METHOD OF 5% ETHANOLAMINE OLEATE FOR ENDOSCOPIC INJECTION SCLEROTHERAPY

Yasunori ISO, Seigo KITANO, Tetsuya IWANAGA, Hidefumi HIGASHI, Nobuhiro KOYANAGI and Keizo SUGIMACHI
The Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyushu University

5％ethanolamine oleate による内視鏡的硬化療法において，1回最大注入量を30ml 以下とする多量注入群（LVG）と15ml 以下とする少量注入群（SVG）を prospective randomized trial として各15例に施行し両群を比較した．胸痛・発熱の小合併症は両群で差はないが，SVG では3例に再出血をきたした．1週後の内視鏡所見でも，Form 縮小率，RCS 消失率が LVG で93.3％であるのに，SVG では60.0％，53.3％と有意に低率だった．一方静脈瘤完全消失に LVG では4.1週に3.7回，SVG では6.3週に5.5回の EIS を要した．すなわち SVG では期待された小合併症の減少はなく，逆に再出血の危険性が増加した．よって安全確実な EIS を施行するためには，LVG がより優れた方法と結論された．

索引用語：食道静脈瘤，内視鏡的硬化療法，5％ethanolamine oleate，硬化剤注入量

はじめに

近年，食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法（endoscopic injection sclerothrapy，以下 EIS と略す）が，その簡便性と良好なる治療成績を背景に，急性出血例や従来より手術不適例とされる肝機能高度障害例，切除不能肝癌併存例，術後再発例などを中心として国内外で広く施行されるようになった[1)~4)]．しかし，その施行方法に関してはいまだ定型的なものはなく，硬化剤の種類の選択および注入量の設定を含めてすべて施行施設の創意工夫にゆだねられており，その結果，急性出血に対し高い止血率を誇る反面で食道穿孔などの重篤合併症の発生が報告されているのが現状である[1)5)6)]．

当科では従来より，1回総注入量を30ml 以内とする5％ethanolamine oleate（以下 EO）の静脈瘤内注入を基本に，i）透明スライディングチューブ（K-S tube）[7)]使用による安全なる EIS，ii）静脈瘤再発，再出血防止を目的とした EIS 反復施行による静脈瘤完全消失の達成[8)9)]を standard method として EIS を施行し良好なる成績を報告してきた．その中で，重篤合併症の発生は皆無ながら，胸骨後部痛・発熱・嚥下困難・胸水貯留・食道狭窄などのいわゆる minor complication が少なからず発生し患者の苦痛となっている事実を知った．これらはすべて血管毒である硬化剤 EO の静脈瘤内注入およびその後の全身散布に起因する炎

＜1987年5月13日受理＞別刷請求先：磯　恭典
〒812　福岡市東区馬出3－1－1　九州大学医学部第2外科

表1　両群の内わけ

	LVG	SVG
症例数	15（6）	15（4）
男女比	14：1	10：5
年齢 (Mean±S.D.)	58.9± 8.0	58.9±10.1
肝機能		
Child 分類 A	2	2
Child 分類 B	7	6
Child 分類 C	6	7
ICG. R15[%] (Mean±S.D.)	37.8±15.2	36.6±17.5
EIS 施行時期		
急性	0	2
待期	5	5
予防	10	8

（　）内は切除不能肝癌合併症例数

症（血栓性静脈炎，食道周囲炎，縦隔炎など）に基づく諸症状であり，硬化剤注入量をより少量に制限すれば，上記諸合併症の発生が減少する期待が持たれた．

そこで今回，われわれは硬化剤注入量の減量の是否を知るために prospective randomized trial として1回総注入量を従来の30ml 以内（large volume）または半量の15ml 以内（small volume）としてそれぞれ EIS を施行し，再出血率および合併症発生率を中心とした治療成績により両者の比較検討を行った．

対　象

昭和60年7月より同年10月までに食道静脈瘤の治療目的にて当科入院となり EIS の適応となった30例を対象とした．原疾患はすべて肝硬変症であり，男女比24：6，平均年齢58.9歳で，肝機能は Child 分類で A：4例，B：13例，C：13例であった．EIS 施行時期は急性2例，待期10例，予防18例で，予防症例はすべて日本門脈圧亢進症研究会の定める内視鏡基準[10]にて F_2 以上かつ RC-sign（＋）以上の risky varices[11]を有していた．

これら30例を封筒法を用いて無作為に，large volume injection method group（LVG）と small volume injection method group（SVG）の2群に振り分けた．両群の clinical data は**表1**に示す通りで，性比を除き年齢，肝癌合併率，肝機能障害度，EIS 施行時期に関し両群間に有意差はなかった．

方　法

1．硬化剤および注入量

使用硬化剤はすべて EO とした．注入量は，EIS 反復施行により静脈瘤完全消失に至った過去150例の各回の硬化剤使用量が平均して1回目25.7ml，2回目19.6ml，3回目13.0ml，4回目6.0ml であった事から[12]，LVG の各回の最大注入量を1回目30ml，2回目20ml，3回目以後10ml とした．また，後述するように，欧米では EO の注入量が比較的少量で10～20ml 前後の施設が多い事から SVG のそれを LVG の各半量の1回目15ml，2回目10ml，3回目以後5ml とした．

2．EIS 施行の実際

通常の内視鏡前処置として4％Xylocaine 咽頭麻酔および Coliopan 4mg，Pentazocine 30mg，Diazepam 5～10mg，を静注し，患者を軽い鎮静状態とした．内視鏡には Olympus GIF-Q_{10} または2T10を，穿刺針としては23G 針（Olympus NM-3K 又は8L）を使用した．EIS の初回および2回目は原則としてわれわれの考案した穿刺針ガイド孔付透明スライディングチューブ（K-S tube，Olympus）[7]を使用し安全・確実・迅速なる治療を心がける一方（図1），3回目以後はチューブを使用せずに Free-hand 法にて EIS を施行した．EO の一穿刺注入量は1～3ml とし，規定された注入量の範囲内で全周性にすべての静脈瘤に硬化剤を順次注入した．

EIS は原則として，治療目標である「食道静脈瘤完全消失および下部食道粘膜消滅」が達成されるまで，毎週1回反復施行された．すなわち，3～4回以後には硬化した静脈瘤への注入するのみでなく静脈瘤周囲粘膜にも少量の硬化剤を浅く注入することにより，静脈瘤および下部食道粘膜の完全消滅を達成し，静脈瘤の再発を予防するものである．（本文中の食道静脈瘤完全消失とは，治療目標とする静脈瘤および下部食道粘膜の消滅の意味である．）

統計学的検定には χ^2-検定および Student の t-検定を用いた．

成　績

1．急性出血に対する止血率

30症例中急性例は2例で，いずれも SVG であった．それぞれ15ml の初回注入量で1回の EIS にて止血された．

2．食道静脈瘤完全消失達成率と完全消失に要した EIS 施行回数，所要期間

両群ともに全例が最終的には，EIS 反復施行により静脈瘤完全消失に至ったが，EIS 総施行回数，所要時間は LVG では4.1週間に3.7回，SVG では6.3週間に5.5回であり，LVG が SVG に比し有意に短時間かつ少数回の EIS で完全消失に至っていた（$p<0.001$）（**表2**）．

図1　穿刺針ガイド孔付透明スライディングチューブ（K-S tube, Olympus）：チューブ側面の横穴（slot, 7mm×30mm）より静脈瘤が1本のみ突出・固定され，穿刺針ガイド孔により穿刺針が自動的に静脈瘤に誘導されるため硬化剤の静脈瘤内注入が確実・容易に施行できる．

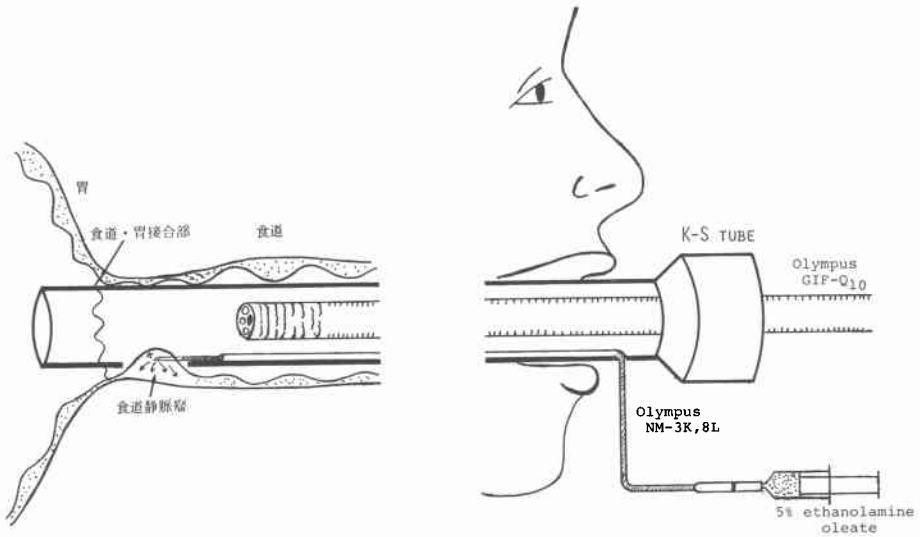

表2　静脈瘤完全消失達成率と完全消失に要したEIS施行回数および所要期間

	LVG	SVG
完全消失達成率	15/15（100.0%）	15/15（100.0%）
EIS施行回数 (Mean±S.D.)	3－5 (3.7±0.6°)	4－7 (5.5±0.9°)
所要期間〔週〕 (Mean±S.D.)	3－5 (4.1±0.6°°)	4－10 (6.3±1.6°°)

°：p<0.001
°°：p<0.001

表3　初回EIS施行後1週間の内視鏡所見

	LVG	SVG	
Form縮小	14/15（93.3%）	9/15（60.0%）	p<0.05
RC-sign消失	14/15（93.3%）	8/15（53.3%）	p<0.05
注入部壊死(slough)形成	2/15（13.3%）	0/15（0.0%）	NS
潰瘍(ulcer)形成	0/15（0.0%）	0/15（0.0%）	NS

表4　合併症発生頻度

	LVG	SVG	
胸骨後部痛	8/15（53.3%）	5/15（33.3%）	NS
発熱(>38°C)	8/15（53.3%）	6/15（40.0%）	NS
軽度の胸水貯留	7/15（46.7%）	3/15（20.0%）	NS
食道狭窄(要ブジー)	2/15（13.3%）	1/15（6.7%）	NS
早期再出血*	0/15（0.0%）	3/15（20.0%）	NS

*：食道静脈瘤完全消失前の再出血

3．初回EISに伴う静脈瘤の内視鏡的変化

初回EIS施行後7日目の内視鏡所見を初回EISの治療効果とし，両群を比較するとLVGでは，15例中14例（93.3%）にForm縮小，RC-sign（RCS）消失が得られたのに対しSVGではForm縮小が9例（60.0%），RCS消失が8例（53.3%）に得られたのみであり，SVGの方が有意にForm縮小性に劣り，RCS残存も多かった（$p<0.05$）．

潰瘍（ulcer）発生は両群ともに初回EISでは認められず，一方潰瘍の前段階と考えられる注入部壊死（slough）はSVGで0，LVGで2例（13.3%）に認められたが両群間に有意差はなかった（**表3**）．

4．合併症

表4に示すごとく，胸骨後部痛，発熱，軽度の胸水貯留，食道狭窄を一過性として認めた．その発生頻度はLVGがやや高い傾向にみえるが，両群間で統計学的有意差を認めなかった．

一方，治療継続中で静脈瘤完全消失前の再出血（earby bleeding）は，LVGでは皆無であったが，SVGでは3例（20.0%）に認められた．この3例は**表5**に示すように，1例は2回目のEIS施行直前の内視鏡挿

表5　静脈瘤完全消失前の再出血3例と再出血時の内視鏡所見

症例群	再出血前EIS施行回数	内視鏡所見		
		Form	RCS	sl/ul*
56歳女 SVG	1	F_2	1+	−
69歳男 SVG	3	F_1	−	+
42歳男 SVG	3	F_1	−	+

*：注入部壊死(slough)又は，潰瘍(ulcer)形成

入時に，F_2Cw RCS（+）の静脈瘤が出血したものであり，他の2例は3回のEIS施行後，F_1Cw RCS(−)と効果の著しい静脈瘤上に生じた潰瘍から出血したものであった．これら3例は直ちに緊急EISが施行され止血が得られた．

静脈瘤完全消失後の再出血（late bleeding）は，昭和62年4月1日現在，1～20カ月（平均15.3カ月）のfollow-up中に1例も認められていない．

5．社会復帰度と遠隔生存

30例中hospital deathは1例もなく社会復帰を果たした．昭和62年4月1日現在で，退院1カ月後に1例が肝不全にて，2～5カ月後に5例が肝癌にて死亡したが，いずれも再出血はみられなかった．

考　察

今日，内視鏡的硬化療法は食道静脈瘤に対する治療法として広く認知され，数多くの臨床報告が成されている．しかしながら，止血率や再出血率に直接関連する硬化剤の種類やその注入量に関する比較研究の報告は少ない．特に硬化剤注入量はそれが過少であれば再出血が危ぐされ，過多であれば食道破裂や食道狭窄，肺合併症や胸骨後部痛，発熱の発生が懸念されるところであり，注入量としての必要最少量を決定する意義は極めて大きい．

EOの場合，文献的にすべての報告者が硬化剤注入量に関して記述してはいないが，高瀬[13]は最大量を体重60kg以下で0.6ml/kg，60kg以上で40mlと規定し，本邦では多くの施設がこれに準じて注入量を設定しているようである．他にBarsoum[14]やWestaby[15]は20ml以下とし，一方，Johnston[1]やTerblanche[2]は最大注入量には特に言及せず，臨床における実際の使用量がそれぞれ15～25ml，6～20mlであったと報告している．一般に欧米における注入量（10～20ml）は本邦(25～40ml)に比べ少ない傾向にあるが，合併症発生頻度は必ずしも低くはないようである．もちろん硬化剤注入量が同じでも実際のEISの施行手技が異なれば必然的に治療成績にも差を生ずるので，欧米と本邦におけるEISの治療成績を単純に硬化剤注入量の視点のみから論ずることは不可能である．

今回われわれは一定の手技でweekly repeated EISを施行する中で，硬化剤多量注入群（LVG）と少量注入群（SVG）の比較検討を行った．その結果，胸骨後部痛や発熱などのminor complicationの発生はLVGに比べSVGがやや少ない傾向がみられるものの統計学的有意差はなかった．一方，SVGでは静脈瘤を治療する上で最も懸念すべき再出血がその20%にF_2Cw RCS（+）およびF_1Cw RCS（−）上の潰瘍を出血源として認められた．また，内視鏡所見でSVGでは初回EIS施行後も依然としてForm縮小のみられない症例やRCSの残存した症例が多く存在した．これらはSVGでは，3回のEIS施行後でも静脈瘤内血栓形成がいまだ不十分である可能性を示唆する所見と考えられた．加えてSVGでは静脈瘤完全消失に至るまでに，より多数回のEISを要し，その結果入院期間も長期化していた．

以上より，5%ethanolamine oleateの静脈瘤内注入法では，硬化剤を30ml以内で静脈瘤内に十分量注入する方法がより優れていると結論された．

まとめ

1．5%ethanolamine oleateを用いた内視鏡的硬化療法において，1回最大注入量を30ml以下にとる多量注入群（LVG 15例）と15ml以下とする少量注入群（SVG 15例）を比較検討した．

2．胸骨後部痛・発熱などの小合併症の発生頻度に有意差はなかった．しかし，SVGでは3例に早期再出血（静脈瘤完全消失前の再出血）をきたした．

3．1週間後の内視鏡所見ではForm縮小率，RCS消失率がそれぞれ93.3%，93.3%，SVGでは60.0%，53.3%であり，LVGに比べSVGは有意に低率であった．

4．静脈瘤完全消失達成までに，LVGでは4.1±0.6週間に3.7±0.6回，SVGでは6.3±1.6週間に5.5±0.9回のEISを要し，SVGは有意に長期間に多数回の治療を要した．

5．硬化剤注入量を減量したSVGでは，期待された小合併症の減少が得られず，逆に再出血の危険性が増加した．よって，安全確実なEISを施行するためにはLVGがより優れた方法と考えられた．

文　献

1) 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
2) Terblanche J, Northover JMA, Bornman P et al：A prospective evaluation of injection sclerothrapy in the treatment of acute bleeding from esophageal varices. Surgery 85：239—245, 1979
3) 高瀬靖広，中原　朗：食道静脈瘤出血に対する内視鏡的塞栓療法．Prog Did Endosc 13：34—37, 1978
4) 磯　恭典，北野正剛，岩永哲也ほか：食道静脈瘤急性出血に対する内視鏡的硬化療法—従来法の問題点と新しい手技について—．救急医 11：207—212, 1987
5) Ayres SJ, Goff JS, Warren JH：Endoscopic sclerotherapy for bleeding esophageal varices-effects and complications. Ann Intern Med 98：900—903, 1983
6) Monroe P, Morrow CF Jr, Millen JE et al：Acute respiratory failure after sodium morrhuate esophageal sclerotherapy. Gastroenterology 85：693—699, 1983
7) Kitano S, Sugimachi K：A rapid, safer method of scloeosing esophageal varices—A new transparent overtube—. Am J Surg 153：317—320, 1987
8) Kitano S, Nagamine K, Iwanaga T et al：Eradication of esophageal varices with repaeated injection sclerotherapy in inoperable patients. Gastroenterol Jpn 21：1—5, 1986
9) 杉町圭蔵，磯　恭典：食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法．臨と研 64：155—161, 1987
10) Japanese Research Society for Portal Hypertension：The general rules for recording endoscopic findings of esophageal varices. Jpn J Surg 10：84—87, 1980
11) Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N et al：Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. Gastrointest Endosc 27：213—218, 1981
12) 北野正剛，磯　恭典，八木博司ほか：内視鏡的食道静脈瘤硬化療法—200例の検討—．消内 1：911—916, 1986
13) 高瀬靖広，小林幸雄，近森文夫ほか：食道静脈瘤の内視鏡的硬化療法—その実際と予後—．胃と腸 120：481—487, 1985
14) Barsoum MS, Bolous FI, El-Roody AA et al：Tamponade and injection sclerotherapy in the management of bleeding esophageal varices. Br J Surg 69：76—78, 1982
15) Westaby D, MacDougall BRD, Melia W et al：A prospective randomized study of two sclerotherapy techniques for esophageal varices. Hepatology 3：681—684, 1983