

原 著

食道静脈瘤硬化療法における効果不良例の検討

東京大学第2外科

小山 広人 平田 勝 張 紹泰 皆川 正己
橋本 雅司 柴崎 正幸 国土 典宏 坂本 裕彦
大橋 一雅 三條 健昌 出月 康夫

PROGNOSTIC FACTORS OF THE EFFECT OF ENDOSCOPIC SCLEROTHERAPY FOR ESOPHAGEAL VARICES

Hiroto KOYAMA, Masaru HIRATA, Shao-tai Tiang,
Masami MINAGAWA, Masasi HASIMOTO, Masayuki SHIBAZAKI,
Norihiro KOKUDO, Hirohiko SAKAMOTO, Kazumasa OHHASI,
Kenshoh SANJYO add Yasuo IDEZUKI

2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Ethanolamine oleate (E.O.) による食道静脈瘤硬化療法をうけた症例を有効群 (1年以上再発を認めなかったもの) 12例, 効果不良群 (3回以上の施行によっても改善のみられないもの, あるいは3か月以内に再発したもの) 15例にわけ, 硬化療法の効果, 再発を予防しうる因子につき検討した。

肝機能, 腹水の有無, Child 分類では差がなく, ①静脈瘤消失に要した E.O. 量 ($\geq 25\sim 30\text{ml}$), ②経過中にみられる霜降り状の特異的発赤所見や細静脈増生などの内視鏡所見, ③基礎疾患として多発生肝癌, 門脈腫瘍栓の併存などが効果不良, あるいは再発を予測するのに有用と考えられた。また, 閉塞肝静脈圧 ($\geq 24\text{mmHg}$), 静脈瘤穿刺圧 ($\geq 28\text{mmHg}$) などから効果を予測できる可能性がある。

索引用語: 食道静脈瘤内視鏡硬化療法, 静脈瘤穿刺圧

はじめに

食道静脈瘤は, 門脈圧亢進症患者における死亡率の高い合併症の1つであり, その治療は重要である。近年, 食道静脈瘤急性出血時の一時止血において有効であるとして内視鏡的硬化療法が再評価され¹⁾²⁾, また, 最近では, 硬化療法を繰り返し行い, 静脈瘤を消失させるまで施行することにより, 従来の内科的治療に比べ生存率を改善させるとして³⁾わが国では広く行われてきている。しかし, いったん静脈瘤を消失させても, 多くの症例で再発がみとめられ再出血にまで至ったり⁴⁾, 消失まで至らない難治例の存在すること⁵⁾⁶⁾も報告されている。これら難治例や短期間で再発する症例をあらかじめ, あるいは早期に診断することは, 硬化療法例の治療の適応, 継続, 経過観察のみならず個々

の症例の治療手段の選択の上でも重要であると考えられる。そこで, 内視鏡的硬化療法により静脈瘤の消失しにくい症例, 短期間に再発する症例を予測しうる因子につき検討した。

対象および方法

当科では, バルーン装着 Olympus EF-K10または, B3により ethanolamine oleate (以下 E.O.) の静脈瘤内注入を行っている。1回の治療における E.O. の注入量は10ml までとし, 静脈瘤外注入になった場合は2ml 以下にとどめるようにした。1週間ごとに硬化療法を施行し, 消失した後は外来にて1, 3, 6, 12か月後に内視鏡による経過観察を施行し, 再発を認めた場合はそのつど追加の硬化療法を施行するようにした。

1984年6月より1988年6月まで当科で E.O. の静脈瘤内注入による硬化療法を受けた初回治療症例は79例であった。このうち術後再発遺残例を除き, 肝機能不良, あるいは, 切除不能肝癌併存のため硬化療法の適

応とされた55例の継続的内視鏡観察において、3回以上の施行によっても改善の認められなかった7例、およびいったん消失あるいはF₁RC (-)⁷⁾になったのち3か月以内にF₂以上の再発が認められた8例、計15例を効果不良群とし、一方、1年以上再発の認められなかった12例を有効群とした(図1)。症例はすべて肝硬変症であり、内視鏡所見は食道静脈瘤内視鏡所見記載基準⁷⁾により、また、併存する肝癌の記載は、原発性肝癌取扱い規約⁸⁾によった。

これら2群の硬化療法施行前の、①肝機能(T.Protein, Albumine, Choline-esterase, ICGR 15分値, ICGK 値), ②腹水の有無, ③Child 分類, ④血液学的検査:ヘマトクリット(Ht), 血小板(Plt), プロトロンビン時間(PT), 部分トロンボプラスチン時間(aPTT), ⑤フィブリノーゲン(Fbg), ⑥注入した総E.O.量などにつき検討した。また、内視鏡所見では、施行中に認められた細静脈増生や特異的発赤所見に注目しこれらの所見の有無について検討した。特異的発

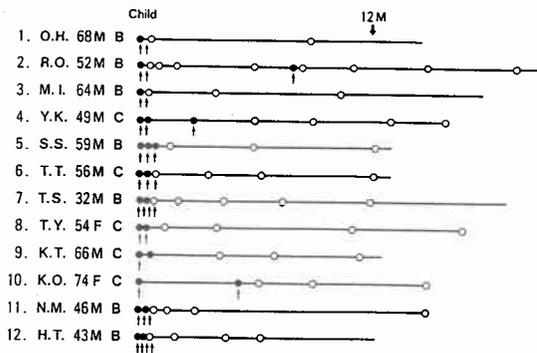
赤所見とは、硬化療法施行により食道静脈瘤粘膜にみられる霜降り状の発赤所見であり食道静脈瘤内視鏡所見記載基準⁷⁾には、該当しない所見である。細静脈増生、特異的発赤所見について症例を示す。

症例1. case 24. Child 分類 C 群, 肝癌非併存例, F₃RC (+) に対して予防的に硬化療法(5回, E.O. 総量36ml)を施行。静脈瘤は消失したが下部食道に細静脈増生(図2a)を認め、3か月後F₂RC (+)の静脈瘤再発を認めた。

症例2. case 20. Child 分類 B 群, 門脈腫瘍栓を伴う肝癌併存例, F₂RC (+) に対して硬化療法を施行したところ, 静脈瘤上に霜降り状の発赤所見を認めた(図2b)。4回の施行によってもF₁RC (+)にまでしか改善しなかった。

門脈あるいは静脈瘤の血行動態の指標として、閉塞肝静脈圧, 静脈瘤穿刺圧を測定した。閉塞肝静脈圧は、

図1 有効群の硬化療法の経過



効果不良群の硬化療法の経過

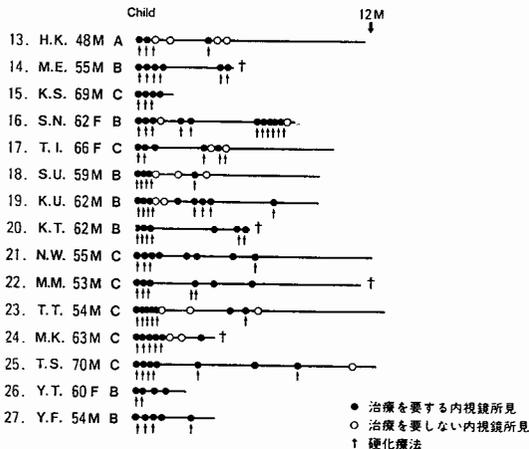


図2a 静脈瘤は消失しているが細静脈の増生が認められる。

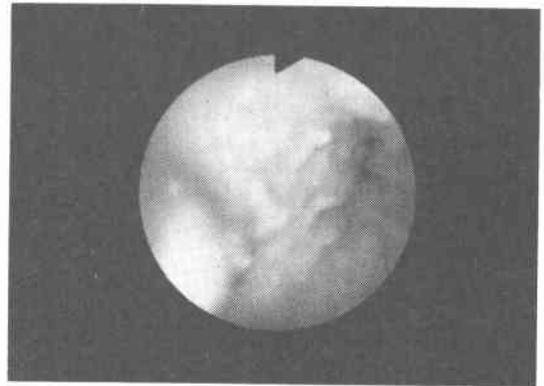
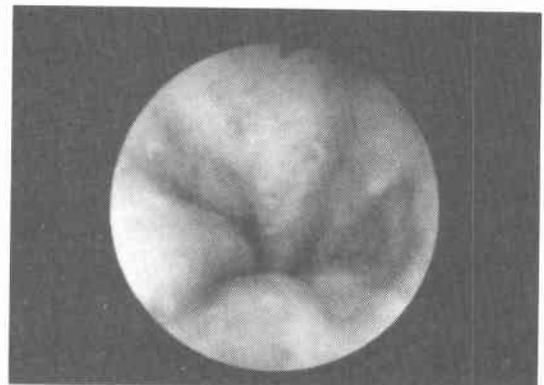


図2b 硬化療法施行中, 12'の静脈瘤に霜降り状の発赤所見が認められる。



12例において硬化療法施行前にバルーンカテーテルを用いて肝静脈カテーテル検査時に測定した。静脈瘤穿刺圧⁹⁾は、15例において硬化療法施行時に生理食塩水の微量定常流下に圧モニターを用いて測定した。ゼロ点は、体外脊椎の高さとした。

統計学的検討は、Willcoxon 検定、 χ^2 検定を用い、5%以下の危険率をもって有意とした。

結果

T. Protein, Albumine, Ch-E, ICGR 15分値, ICGK 値などの肝機能検査、腹水の有無、肝機能の総合的指標である Child 分類において 2 群間に統計学的に有意差を認めなかった(表 1)。ヘマトクリット値、血小板数、凝固能 (PT, aPTT, Fbg) においても 2 群間に有意差を認めなかった (表 2)。

注入 E.O. 量は、有効群で $16.8 \pm 7.1 \text{ ml}$ 、効果不良群で $25.2 \pm 7.2 \text{ ml}$ であり 5%以下の危険率で有意であった (図 3)。

細静脈増生や特異的発赤所見の有無、および肝癌の状態を各症例ごとに示した (表 3)。肝癌については、単発性か多発性か、門脈 1 次分枝以上の腫瘍栓を伴うか否かを示した。有効群では肝癌を 12 例中 6 例に合併し、そのうち 3 例が多発性であった。門脈腫瘍栓は 1 例にも認めなかった。一方、効果不良群では 15 例中 9 例に肝癌を合併し、うち 1 例を除いてすべて多発性であり、3 例は Vp3⁹⁾以上の門脈腫瘍栓を合併していた。細静脈増生や特異的発赤所見は、有効群には 1 例も認

表 1 有効群, 効果不良群の肝機能

	有効群	効果不良群	
T.P. (g/dl)	6.7±0.6	7.1±0.7	N.S.
Alb. (g/dl)	3.0±0.3	3.1±0.4	N.S.
ChE (IU/L)	183±73	180±64	N.S.
T.Bil (mg/dl)	1.7±0.8	2.4±2.3	N.S.
ICGR15 (%)	40.2±14.4	30.8±8.2	N.S.
KICG	0.058±0.008	0.062±0.024	N.S.
腹水	4/12	5/15	N.S.
Child分類 A	0	1	
B	7	9	N.S.
C	5	5	

表 2 有効群, 効果不良群の血液, 凝固能検査

	有効群	効果不良群	
Ht (%)	36.7±5.8	34.0±5.1	N.S.
Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	6.6±2.7	6.9±3.7	N.S.
PT (%)	63.7±18.8	61.8±17.9	N.S.
aPTT (s)	46.1±12.2	46.6±15.6	N.S.
Fbg (mg/dl)	184±82	214±68	N.S.

図 3 E.O. 注入量と効果

有効群では $16.8 \pm 7.1 \text{ ml}$ (mean±S.D.), 効果不良群では $25.2 \pm 7.2 \text{ ml}$ であり, $p < 0.05$ で有意であった。

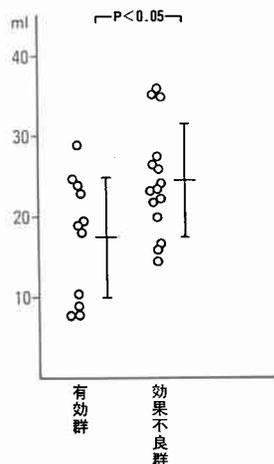


表 3 硬化療法の効果と肝癌, 内視鏡所見
効果不良群には多発性肝癌合併例が多く、特異的発赤所見などは有効群には 1 例も認められなかった。

症例	Child分類	肝癌・個数	門脈腫瘍栓 (Vp3)	特異的発赤所見 細静脈増生
有効群				
1	B	+ s*	-	-
2	B	+ m	-	-
3	B	+ s	-	-
4	C	+ s	-	-
5	B	+ m	-	-
6	C	+ m	-	-
7	B	-	-	-
8	C	-	-	-
9	C	-	-	-
10	C	-	-	-
11	B	-	-	-
12	B	-	-	-
効果不良群				
13	A	+ m	-	-
14	B	+ m	+	+
15	C	+ m	+	+
16	B	+ m	-	+
17	C	+ m	-	+
18	B	+ m	-	-
19	B	+ m	-	+
20	B	+ m	+	+
21	C	+ s	-	-
22	C	-	-	-
23	C	-	-	-
24	C	-	-	+
25	C	-	-	+
26	B	-	-	-
27	B	-	-	-

* : s 単発性, m 多発性

められず、効果不良群には 7/15 例に認められ、その差は有意であった ($p < 0.01$)。また、これらの内視鏡所見は多発性の肝癌、門脈 1 次分枝以上の門脈腫瘍栓の有無と強い関連 ($p < 0.05$) があったが、肝癌を合併しない例でも認められた (表 4)。

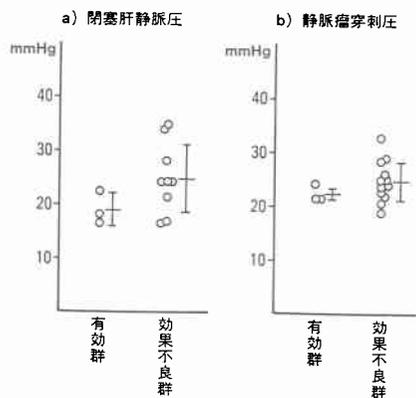
表4 細静脈増生ないし発赤所見の有無と硬化療法の効果, 肝癌との関係

硬化療法の効果	細静脈ないし特異的発赤所見		
	-	+	
有効	12	0	**
効果不良	8	7	
多発性肝癌	-	15	*
	+	5	
門脈腫瘍栓 (Vp3)	-	9	**
	+	0	

* P<0.05
** P<0.01

図4 閉塞肝静脈圧, 静脈瘤穿刺圧と効果

a) 閉塞肝静脈圧は, 有効群で 19.0 ± 3.0 mmHg (mean S.D.), 効果不良群で 24.8 ± 6.3 mmHgであった。b) 静脈瘤穿刺圧は, 有効群で 22.7 ± 0.9 mmHg, 効果不良群で 24.8 ± 3.9 mmHgであった。



閉塞肝静脈圧は, 有効群で 19.0 ± 3.0 mmHg (n=3), 効果不良群で 24.8 ± 6.3 mmHg (n=9)であった。静脈瘤穿刺圧は, 有効群で 22.7 ± 0.9 mmHg (n=3), 効果不良群で 24.8 ± 3.9 mmHg (n=12)であった (図4)。

考 察

食道静脈瘤出血時において硬化療法は, 他の内科的治療法単独に比べ止血率, 生存率において良好である¹¹²⁾として広く行われており, 最近では, 内科施設を中心にさらに進んで食道静脈瘤に対し待期的, 予防的にその消失を目指して繰り返し硬化療法が行われるようになってきた。しかし, 一般に内視鏡的硬化療法では外科的治療法に比較して再発が多く, 再出血もみられることがあり⁴⁾, 注意深い経過観察の重要性はよく指摘されているところであるが, どのような症例が再発しやすいか予測できれば治療法の適応, 再治療の時期の決定に有用であると思われる。また, 繰り返し硬化療法を施行しても消失にまで至らない症例も存在する⁵⁾⁶⁾。消失させえない症例はもちろん, 消失させえて

も短期間に再発してくるようなものに硬化療法を続けることは入院期間や合併症の危険を増す¹⁰⁾だけでなく, 出血の可能性を残すことにもなると考えられる。Warren⁵⁾は, 硬化療法の効果の乏しいもの予測ができればさらに効率的に治療手段の選択が可能になると述べ, Copenhagen groupeも硬化療法により長期に静脈瘤のコントロールされる症例を選択することが重要と述べている¹¹⁾。しかし, 個々の症例の硬化療法の効果, および再発の予測に関しては十分な検討がされているとはいえない。

肝機能については, 2群間に有意差を認めなかった。われわれは, Child分類C群の肝機能不良例や肝癌合併例を中心に硬化療法を行っており, このため2群間の肝機能に有意差を認めなかったことも考えられる。江口ら⁶⁾の難治例の検討でも非難治例との間に肝予備能には差を認めていない。Williams³⁾は, 硬化療法によって静脈瘤の消失した後の再発について肝基礎疾患, 肝機能において差を認めなかったといい, 他方, Dimagnoら¹³⁾は肝予備能の不良のものでは再出血率が高いと報告しており一定しない。

また, 静脈瘤内注入による硬化療法は血管内血栓形成がその効果の基礎にあることから, 血小板数・PT・aPTT・フィブリノーゲンなど凝固系の因子を比較したが, これらについても2群間に有意差を認めなかった。硬化療法の効果が肝機能や凝固系以外の因子によって左右されることを示唆すると考えられる。

基礎疾患としては, 多発性肝癌や門脈腫瘍栓の合併するものでは効果不良であったが, 統計学的には有意ではなく, その他の因子の関与を示唆する。他に, 飲酒の継続を指摘している報告もある¹³⁾。

消失に要したE.O.量については, 有効群で 17.6 ± 7.5 mlと効果不良群 24.6 ± 7.0 mlに比べ有意に少なく (p<0.05), 比較的少量で消失させた症例では効果の持続することが推測でき, 逆に静脈瘤消失に何度も硬化療法を要するものでは, いったん消失させえても短期に再発のみられることを示していると考えられる。静脈瘤消失に専属血流供給路の栓塞が重要であるとして¹⁴⁾, とすると硬化剤の大量使用に傾きがちであるが, 血流供給路の栓塞は必要ないとする報告もある¹⁵⁾。ここに示したように多量の硬化剤使用が効果の持続に直接は結びつかず, またそれによる重篤な合併症(食道穿孔¹⁶⁾, 肺合併症¹⁷⁾¹⁸⁾, 腎不全¹⁹⁾)をきたす危険があるので注意が必要である。

内視鏡所見では, F numberには有意差を認めな

かった。F₂RC (+) 以上の risky varices を対象としているため差を認めなかったとも考えられる。難治例の検討でも F number に差を認めていないが、静脈瘤の程度は高度のものが多かったという⁶⁾。

硬化療法経過中にみられる細静脈増生や特異的発赤所見は効果、再発を予測する上で有用である (p < 0.05) (表 4)。これらの所見は進行した肝癌合併例に多くみられ、肝癌、門脈腫瘍栓の存在による門脈圧の上昇や A-P シャントなどによる門脈血行動態の変化がこれらの所見の基礎にあると思われる。

閉塞肝静脈圧、門脈圧は静脈瘤の程度とは強い相関はないとする報告²⁰⁾もあるが、難治例で高いとする報告⁶⁾、静脈瘤出血と強い関連があるとする報告もある²¹⁾。これらと硬化療法の効果との関連は興味あるところであり、われわれも効果不良群で閉塞肝静脈圧が高い傾向を認めた (26.0mmHg vs 19.0mmHg)。静脈瘤穿刺圧⁹⁾は硬化療法施行時に安全に測定でき門脈圧と強い相関を示すとされており²²⁾、われわれの測定でも効果不良群で高い傾向であった (24.8mmHg vs 22.7mmHg)。静脈瘤局所の圧、血流量などの血行動態、および血液供給路、血液流出路などの静脈瘤血管構築などが、各症例の静脈瘤の硬化療法に対する反応に大きな影響を与えていると考えられる。門脈造影による食道静脈瘤への血液供給路の検討¹⁴⁾とあわせ、静脈瘤の血行動態の指標となる静脈瘤圧や奇静脈血流量²³⁾などの検討により硬化療法の効果、再発の予測がより確実になる可能性がある。

以上、硬化療法の効果の予測に、①注入 E.O. 量、②内視鏡所見(細静脈増生、特異的発赤所見)、③多発性肝癌、門脈腫瘍栓などが有用であることを述べたが、これらをもとに予測される効果不良群では特に綿密な経過観察、あるいは、治療手段の検討が必要である。

まとめ

Ethanolamine oleate 静脈瘤内注入による内視鏡的硬化療法を施行した症例を再発、難治の面から有効群と効果不良群とに分け retrospective に検討し以下の結論を得た。

1. 肝機能 (T.P., Alb., Ch-E, 腹水の有無, ICGK 値, ICG 15分値, Child 分類) などは、2 群間に有意差を認めなかった。

2. 効果、再発の予測には、

①消失に要した E.O. 量 (25~30ml 以上では比較的短期間に再発する)。

② 霜降り状の特異的発赤所見や細静脈増生などの内視鏡所見

③ 多発性肝癌、門脈腫瘍栓の併存などが有用である。

3. 閉塞肝静脈圧 (≥24mmHg)、静脈瘤穿刺圧 (≥28mmHg) などから効果を予測できる可能性がある。

文 献

- 1) Jhonston GW, Rodgers HW: A review of 15 year's experience in the use of sclerotherapy in the control of acute hemorrhage from esophageal varices. *Br J Surg* 60: 797-800, 1973
- 2) Paquet K-J, Oberheimer E: Sclerotherapy of bleeding esophageal varices by means of endoscopy. *Endoscopy* 10: 7-12, 1978
- 3) Williams R, Westaby D: Endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. *Dig Dis Sci* 31: 1085-1215, 1986
- 4) Westaby D, Macdougall BRD, Williams R: Improved survival following injection sclerotherapy for esophageal varices: Final analysis of a controlled trial. *Hepatology* 5: 827-830, 1985
- 5) Warren WD, Gallambo JT, Riepe SP et al: Distal splenorenal shunt versus endoscopic sclerotherapy for long-term management of variceal bleeding. *Ann Surg* 202: 454-461, 1986
- 6) 江口 敏, 豊永 純, 井上林太郎ほか: 内視鏡的硬化療法に抵抗した食道静脈瘤症例の検討. *Gastroenterol Endosc* 29: 472-479, 1987
- 7) 門脈圧亢進症研究会編: 食道静脈瘤内視鏡所見記載基準. *肝臓* 21: 779-783, 1980
- 8) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約. 第2版, 金原出版, 東京, 1987
- 9) 出月康夫, 坂本裕彦, 張 紹泰ほか: 食道静脈瘤圧測定の意義と注意点. 門脈血行異常症調査研究班, 昭和62年度研究報告書, p185-188, 1988
- 10) Terblanche J, Bornman PC, Kahn D et al: Failure of repeated sclerotherapy to improve long-term survival after esophageal variceal bleeding. *Lancet* 2: 1328-1332, 1983
- 11) The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project: Sclerotherapy after first variceal hemorrhage in cirrhosis. *New Engl J Med* 311: 1594-1600, 1984
- 12) Dimagno EP, Zinsmeister AR, Larson DE et al: Influence of hepatic reserve and causes of esophageal varices on survival and rebleeding before and after the introduction of sclerotherapy: A retrospective analysis. *Mayo Clin Proc* 60: 149-157, 1985
- 13) Soderlund C, Ihre T: Endoscopic sclerotherapy.

- apy v. conservative management of bleeding oesophageal varices. A 5-year prospective controlled trial of emergency and long-term treatment. *Acta Chir Scand* 151 : 449—456, 1985
- 14) 近藤文夫, 高瀬靖広, 渋谷 進ほか: 経皮経肝門脈造影による内視鏡的食道静脈瘤塞栓療法後再発因子の検討. *日消外会誌* 19 : 1543—1547, 1986
 - 15) 荒川正博, 鹿毛政義, 井上林太郎ほか: 内視鏡的硬化療法の適応と問題点—病理学的立場から—. *外科診療* 29 : 612—618, 1987
 - 16) Shemesh E, Bat L: Esophageal perforation after fiberoptic endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices. *Arch Surg* 121 : 243—245, 1986
 - 17) 梅北信孝: 食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法に伴う肺合併症に関する実験的研究. *日外会誌* 87 : 172—179, 1986
 - 18) Monroe P, Morrow CF, Millen JE et al: Acute respiratory failure after sodium morrhuate esophageal sclerotherapy. *Gastroenterology* 85 : 693—694, 1983
 - 19) Maling TJB, Cretney MJ: Ethanolamine oleate and acute renal failure. *NZ Med J* 82 : 269—270, 1975
 - 20) Christensen U, Sorensen TI, Jensen LI et al: The free portal pressure in awake patients with and without cirrhosis of the liver. *Liver* 3 : 147—150, 1983
 - 21) Gluud C, Henriksen JH, Nielsen G et al: Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology* 8 : 222—227, 1988
 - 22) Dawson J, Gertsch P, Mpsimann R et al: Endoscopic variceal pressure measurements: Response to isosorbide dinitrate. *Gut* 26 : 843—847, 1985
 - 23) Bosch J, Groszmann RJ: Measurement of azygos venous blood flow by a continuous thermal dilution technique. An index of blood flow through gastroesophageal collaterals in cirrhosis. *Hepatology* 4 : 424—429, 1984