

原 著

胃静脈瘤出血に対する緊急内視鏡的硬化療法

—とくに Histoacryl 法の手技と臨床的有用性について—

東京女子医科大学 附属第二病院 外科 (指導: 梶原哲郎教授)

ナリタカ	ヨシヒコ	オガワ	ケンジ	シマカワ	タケシ	ワガツマ	ヨシヒサ
成高	義彦	・小川	健治	・島川	武	・我妻	美久
ノムラ	ヨシキ	ハマグチ	カナコ	ムラヤマ	ミノル	サイトウ	マサユキ
野村	芳樹	・濱口	佳奈子	・村山	実	・斎藤	正行
コンノ	ソウイチ	カツベ	タカオ	カジワラ	テツロウ		
今野	宗一	・勝部	隆男	・梶原	哲郎		

(受付 平成10年7月15日)

**Emergency Endoscopic Injection Sclerotherapy for Gastric Variceal Bleeding :
Clinical Usefulness of the Histoacryl Method**

**Yoshihiko NARITAKA, Kenji OGAWA, Takeshi SHIMAKAWA,
Yoshihisa WAGATSUMA, Yoshiki NOMURA, Kanako HAMAGUCHI,
Minoru MURAYAMA, Masayuki SAITO, Soichi KONNO,
Takao KATSUBE and Tetsuro KAJIWARA**

Department of Surgery (Director : Prof. Tetsuro KAJIWARA),
Tokyo Women's Medical University Daini Hospital

Endoscopic injection sclerotherapy (EIS) using Histoacryl as the sclerosing agent, was performed on 21 patients with gastric variceal bleeding since May 1989. We report the method and the device used in our EIS procedure, to treat patients with gastric variceal bleeding in emergency situations. We compared the results of this procedure, with those obtained by EIS using 5% ethanolamine oleate (EO) as the sclerosing agent. The success rate of complete hemostasis using Histoacryl was 95.2%, as compared to 52.4% with the procedure in which 5% EO was used. The new procedure not only gave a higher overall success rate, but also reduced the frequency of re-bleeding. The percentage of patients who required post-EIS surgery after treatment with 5% EO, was 42.8%, while none of the patients treated with Histoacryl required post EIS surgery. The overall accumulative survival rate was significantly higher in the patients who received the Histoacryl method, than in those who received the 5% EO method. No patient died from re-bleeding after treatment with the Histoacryl method. Thus, the Histoacryl method eliminated not only death from hemorrhage, but also post-EIS surgery. The purpose of emergency EIS for gastric variceal bleeding, is to prevent death from hemorrhage. The Histoacryl method seems to be the most useful procedure in achieving this goal.

緒 言

食道静脈瘤に対する治療成績は、内視鏡的硬化療法 (endoscopic injection sclerotherapy ; EIS), 内視鏡的静脈瘤結紮術 (endoscopic variceal ligation ; EVL) など、内視鏡的治療手技の発達に伴

い飛躍的に向上してきた¹⁾²⁾。他方、胃静脈瘤に対する治療法は各施設により多様であり^{3)~5)}、その選択や適応基準も異なっているのが現状である。中でも、胃静脈瘤出血については治療に難渋することも多く、効果的な硬化剤の選択や治療手技の

改善，工夫が望まれている。

著者らは1989年5月より，食道胃静脈瘤の難治例や出血例に対して，硬化剤として Histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) を用いて EIS を行ってきた。本稿では，その手技や工夫点を紹介するとともに，とくに胃静脈瘤出血に対する緊急 EIS としての治療成績を検討してみた。

Histoacryl を用いた EIS の手技と工夫

Histoacryl は cyanoacrylate 系の組織接着剤で⁶⁾，血液や組織水分と接触すると瞬間的に重合体に変化して強力な接着作用を発揮する⁷⁾。本剤を静脈瘤内に注入すれば血液と接触して重合体を形成し，これが塞栓物となって静脈瘤または出血部位が閉塞され，劇的な止血効果を生じる⁸⁾。

本剤を用いた EIS は内視鏡直視下にフリーハンド法による血管内注入法で行っている。その際，穿刺針は著者らが考案した針とコネクタの内側をテフロンコーティングした23G針を用いる(図1)。Histoacryl 注入の実際は，①内視鏡直視下に穿刺針を静脈瘤内に刺入(出血例では出血部位の近傍の静脈瘤内に刺入)，②穿刺針内への血液の逆流を確認，③穿刺針内の血液を5%糖液でフラッシュ，④ Histoacryl-lipiodol 混合液(75% Histoacryl 液)0.8~1.0ml を素早く静脈瘤内に注入，⑤再び5%糖液で穿刺針内の Histoacryl-lipiodol 混合液をフラッシュという手順で行う。

胃静脈瘤出血に対する治療成績

著者らは，胃静脈瘤出血に対して緊急 EIS を第一選択の治療法としている。硬化剤は，1989年4

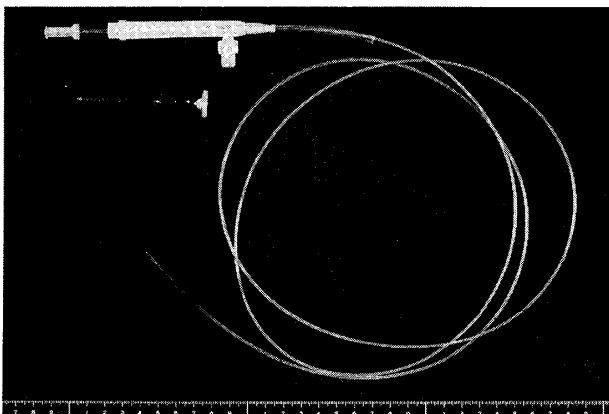


図1 著者らが考案したテフロンコーティングした穿刺針と Histoacryl 液

月まで5% ethanolamine oleate (EO) を用い(5% EO 法)，同年5月以降はすべて Histoacryl を用いてきた(Histoacryl 法)。本稿では胃静脈瘤出血に対する Histoacryl 法の治療成績を，それ以前に行った5%EO 法との比較から検討してみた。

対象および方法

1. 対象

1980年12月から1997年4月までに当施設で治療された胃静脈瘤出血例のうち，出血後48時間以内に緊急 EIS が行われた42症例を検討対象とした。その内訳は，1980年12月から1989年4月までに硬化剤として5% EO 法を用いた21例，および1989年5月から1997年4月までに硬化剤として Histoacryl 法を用いた21例である。なお，これらの症例からは EIS を含めた治療に対するインフォームド・コンセントが得られている。

2. 方法

この両治療群について，治療成績を止血率，累積非出血率，手術移行率，累積生存率，死因などから検討し，5%EO 法と Histoacryl 法を比較した。また，本研究は retrospective な検討であるため，両治療群の背景因子を年齢，性別，肝障害の重症度(Child 分類)，静脈瘤の占居部位や形態，肝癌合併の有無などについて検討したが，有意差はなかった(表1)。

なお，静脈瘤の所見は日本門脈圧亢進症研究会による食道静脈瘤内視鏡所見記載基準⁹⁾に従って

表1 両治療群の背景因子

	5%EO 法 (n=21)	Histoacryl 法 (n=21)
平均年齢(歳)	56.8	55.4
性別(例)		
男	17	16
女	4	5
Child 分類		
A	1	1
B	11	5
C	9	15
占居部位		
Lg-c	16	15
Lg-f	5	6
形態		
F1	8	2
F2-F3	13	19
肝癌合併		
(+)	6	5
(-)	15	16

*: 有意差なし。

記載した。

EISの方法は、いずれも1回のEISにつき出血部位近傍の静脈瘤を1~3ヵ所穿刺し、5%EO法は合計10~20mlの5%EOを、Histoacryl法では合計1.6~3.0mlの75% Histoacryl液を血管内に注入した。F₂以上の静脈瘤が残った場合はF₁、RC(-)以下となるまで、可能な範囲でEISを追加した。なお、1症例あたりの平均EIS施行回数は5%EO法で2.5回、Histoacryl法で2.0回であった。

3. 統計学的方法

統計学処理は χ^2 検定で行った。累積生存率と累積非出血率はKaplan-Meier法で算出し、Cox-Mantel検定を行った。いずれも危険率5%以下を有意とした。

成 績

1. 止血率

5%EO法では、3日以上止血率は80.9%(17/21)、7日以上は61.9%(13/21)、14日以上は52.4%(11/21)であった。Histoacryl法では、各100.0%(21/21)、95.2%(20/21)、95.2%(20/21)で、5%EO法と比較して7日以上、14日以上の止血率は有意($p < 0.01$)に高率であった(表2)。

2. 累積非出血率

5%EO法では、1年23.4%、3年0%、5年0%であった。Histoacryl法ではいずれも91.4%であった。Histoacryl法の非出血率は5%EO法と比較して有意($p < 0.01$)に高率であった(図2)。

3. 手術移行率

EIS後の手術移行率について、5%EO法では緊急手術23.8%(5/21)、待期手術19.0%(4/21)で、合計の移行率は42.8%(9/21)であった。

表2 胃静脈瘤出血例に対する止血率

	止血率		
	3日以上	7日以上	14日以上
5%EO法 (n=21)	80.9% (17/21)	61.9 (13/21)	52.4 (11/21)
Histoacryl法 (n=21)	100.0% (21/21)	95.2 (20/21)	95.2 (20/21)

Histoacryl法は手術移行例はなく、その移行率は0%(0/21)で、5%EO法と比較して有意($p < 0.01$)に低率であった。

4. 累積生存率

5%EO法では、1年27.8%、3年0%、5年0%であった。Histoacryl法では各54.0、27.4、27.4%で、5%EO法と比較して有意($p < 0.05$)に高率であった(図3)。

5. 死因

観察期間中、5%EO法では21例全例が死亡し、Histoacryl法では14例の死亡がみられた。死因について、5%EO法では、肝不全死61.9%(13/21)、肝癌死14.3%(3/21)、出血死23.8%(5/21)、他病死0%(0/21)であった。Histoacryl法では各64.3%(9/14)、21.4%(3/14)、0%(0/14)、14.2%(2/14)で、出血死が回避された(表3)。

考 察

食道静脈瘤に対するEISは、1978年に高瀬ら¹⁰⁾の報告以来、急速に普及し現在では手技的に確立された治療法となり、その止血成績も安定した結果が得られている¹¹⁾。その後、1980年代後半には胃

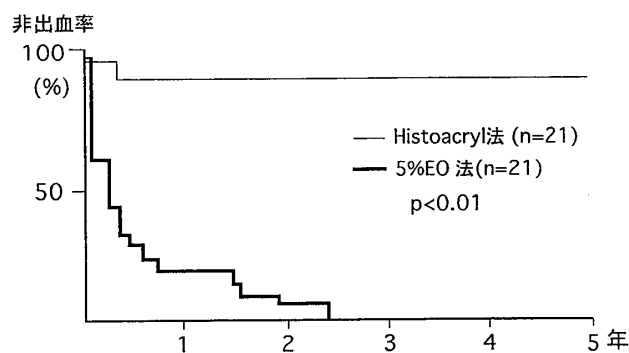


図2 胃静脈瘤出血例の治療法別にみた累積非出血率

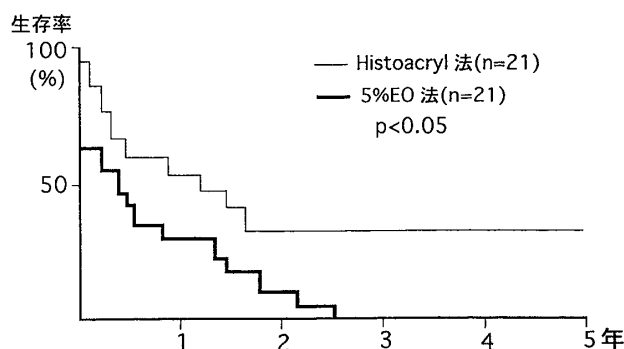


図3 胃静脈瘤出血例の治療法別にみた累積生存率

表3 胃静脈瘤出血例の治療法別にみた死因

	肝不全	肝癌死	出血死	他病死
5%EO法 (n=21)	61.9% (13/21)	14.3 (3/21)	23.8% (5/21)	0.0 (0/21)
Histoacryl法 (n=14)	64.3% (9/14)	21.4 (3/14)	0.0 (0/14)	14.2 (2/14)

* : p<0.1.

静脈瘤の治療法に関心が集まり、各施設さまざま治療法が試みられている。中でも Histoacryl などの cyanoacrylate 系の薬剤を硬化剤として用いた EIS の緊急出血に対する止血効果は劇的で⁶⁾¹²⁾、従来の 5%EO 法に替わる有効な治療法として注目され、普及しつつある。しかし、その長期的な治療成績を論じた報告は少なく、とくに 5%EO 法との比較から検討したものはない。

そこで本稿では、まず著者らが行っている Histoacryl 法の手技と工夫点を紹介し、ついで胃静脈瘤出血に対する緊急 EIS としての治療成績について、retrospective study ではあるが、5%EO 法との比較から検討してみた。

手技についてはその手順を述べたが、穿刺から注入という一連の過程で、術者と助手の連携がとくに重要となる。また、テフロンコーティングした穿刺針を使用すれば、以前にみられた針の内部での重合体形成はなく、針の閉塞、抜去困難などのトラブルは回避できる⁸⁾¹³⁾。Histoacryl-Lipiodol の混合比も重要である。Lipiodol 濃度が高ければ重合体が局所に留まらず止血効果は低下し、他臓器塞栓の危険も生じる。逆に低ければ X 線では造影されない。著者らは重合体の局所停滞性と X 線造影効果のバランスから至適濃度を検討し⁸⁾、通常は 75% Histoacryl 液を用いている。

治療成績について、まず、止血率についてみた。豊永ら¹⁴⁾は胃静脈瘤出血例に対する EIS の硬化剤別にみた止血率を検討し、5%EO では 64.3%、cyanoacrylate では 87.5% と後者の有用性を指摘している。著者らの成績でも、5%EO 法の止血率は 52.4% と低いのにに対し、Histoacryl 法では 95.2% と良好で、ほぼ一致した成績が得られている。両治療法の止血のメカニズムは、5%EO 法では血栓の形成、Histoacryl 法では重合体の塞栓に

よるといわれている¹²⁾。一般に胃静脈瘤内の血流は早く、5%EO 法では有効濃度に達するまでに流出して血栓が形成されにくい可能性がある¹⁵⁾。これに対し、Histoacryl 法では血流に関係なく瞬時に重合体が形成され、静脈瘤や出血部位を閉塞させる。ここでみられた両治療法の止血率の差は、こうした薬剤の特性による止血メカニズムの違いによると考えられる。

このように、Histoacryl 法は 5%EO 法に比べて緊急時の止血率は極めて高率という結果が得られた。しかし、再出血や手術の必要性など長期的経過はどうであろうか。

まず、再出血の指標となる累積非出血率を比較した。従来、5%EO 法は緊急時の止血は得られても効果の持続性に疑問がもたれていた¹⁵⁾¹⁶⁾。著者らの成績でも、5%EO 法では全例とも再出血または再々出血がみられ、3年累積非出血率は 0% と極めて不良であった。Histoacryl 法では EIS 後 6 日目および 2 カ月目に各 1 例ずつ再出血を認めたが、その他の症例は現時点で再出血はなく、5年累積非出血率 91.4% と良好であった。本法で静脈瘤内に形成された重合体は、EIS 後 2~3 ヶ月で血管内皮の壊死に伴って徐々に排出される。その際、潰瘍が形成されるが、その治癒に伴う繊維化で静脈瘤壁が強化されるといわれる¹⁷⁾。Histoacryl 法の止血効果が持続する理由の一つとして、このいわゆる地固め効果があげられる。

つぎに、EIS 後の手術移行率をみた。胃静脈瘤出血に対する手術成績は不良で¹⁸⁾、1980年代後半より、非手術的治療を第一選択としている施設が多い。小原ら¹⁹⁾は、5%EO 法で止血し得なかった 8 例について、1 例は緊急手術で止血したが 1 例は止血不可能で死亡、他の 6 例は α -cyanoacrylate monomer による EIS で瞬時に止血したと述べている。著者らの 5%EO 法の 21 例は、すべて Histoacryl 法が臨床導入される以前の症例である。止血不能、早期再出血のため緊急手術が 5 例に、静脈瘤の増悪のため待期手術が 4 例に行われ、移行率は 42.8% と高率であった。一方、Histoacryl 法では 2 例に再出血がみられたが EIS の追加で再止血が得られ、手術移行例はなかった。このよ

うに、Histoacryl法によって手術が回避されたが、このことの臨床的意義は極めて大きいと思われる。

さらに長期的予後を累積生存率からみた。両治療群を予後の面から比較検討した報告はないが、著者らの成績では、5%EO法は3年以内に全例とも死亡したのに対し、Histoacryl法では1年54.0%、3年27.4%、5年27.4%と良好な予後が得られた。両治療群の背景因子に差がないことから、この生存率の差は、これまでに述べた止血率、累積非出血率、手術移行率などの違いを反映したものと考えられる。5%EO法とHistoacryl法では施行時期が異なるため、後者では原疾患、つまり肝不全や肝癌に対する治療もより進歩しているはずである。こうした点も加味され、Histoacryl法で治療された胃静脈瘤出血の長期的予後は5%EO法に比べて改善されたと言えよう。

死因については両治療群ともに肝不全死が60%代と高率であった。この肝不全死や肝癌死、他病死の割合に差はなかったが、出血死は5%EO法で高い傾向がみられた。Histoacryl法では出血死はみられず、極めて有効な止血効果を裏付ける成績と考えられる。

最後に、データには示さなかったが合併症についてみると、両治療群とも19% (4/21) の症例に発熱をみたのみであった。他臓器塞栓や肝機能障害、出血・凝固系の異常など重篤な合併症はなく、5%EO法、Histoacryl法とも安全性は高いと考えられる。

結 論

以上、Histoacryl法の手技の紹介とともに、胃静脈瘤出血に対する緊急EISとしての治療成績を、それ以前に行った5%EO法との比較から検討した。Histoacryl法は5%EO法に比べて止血効果は高く、しかもその効果は持続した。このため出血死やEIS後の手術を回避することができ治療成績の格段の向上が得られた。胃静脈瘤出血に対する緊急EISの目的は、まず出血死の回避で、つぎに再出血させないことである。Histoacryl法は十分にこの目的を達成しうる有効な治療法である。また、重篤な合併症もなく安全に行えるこ

とから、その第一選択の治療法と考えられる。

文 献

- 1) 鈴木博昭, 稲垣芳則, 神山正之ほか: 食道静脈瘤の内視鏡的硬化療法, その実際. 胃と腸 20: 489-495, 1985
- 2) Stiegmann GV, Sun JH, Hammond WS: Results of experimental endoscopic varixligation. Am Surg 54: 105-108, 1988
- 3) Richter GM, Noeldge G, Palmaz JC et al: Transjugular intra-hepatic portocaval stent shunt: Preliminary clinical results. Radiology 174: 1027-1030, 1990
- 4) 金川博史, 後藤健一郎, 香山明一ほか: BRTOによる胃穹窿部静脈瘤の治療. 消内視鏡 7: 55-60, 1995
- 5) 山本 学, 鈴木博昭: 内視鏡的静脈瘤結紮術. 外科診療 47: 1063-1068, 1995
- 6) 鈴木博昭, 山本 学, 千葉根基泰ほか: Histoacrylを用いた胃静脈瘤硬化療法. 消内視鏡の進歩 33: 83-86, 1988
- 7) 山本 学, 鈴木博昭: ヒストアクリルを用いた内視鏡的硬化療法. 消内視鏡 1: 851-857, 1989
- 8) 島川 武: Histoacrylを用いた食道胃静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の基礎的および臨床的研究. Gastroenterol Endosc 35: 1531-1542, 1993
- 9) 日本門脈圧亢進症研究会: 食道静脈瘤内視鏡所見記載基準. 肝臓 21: 779, 1980
- 10) 高瀬靖広, 岩崎洋治, 南風原英夫ほか: 内視鏡的硬化療法—とくに手技について—. Prog Digest Endosc 12: 105-108, 1978
- 11) 成高義彦, 芳賀駿介, 菊池友允ほか: 食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の長期予後に関する検討. 外科 51: 733-740, 1989
- 12) Soehendra N, Grmm H, Nam VT et al: N-butyl-2-cyanoacrylate; A supplement to endoscopic sclerotherapy. Endoscopy 19: 221-224, 1987
- 13) 成高義彦, 芳賀駿介, 梶原哲郎ほか: Histoacrylを用いた硬化療法により救命しえた胃静脈瘤出血の1例. 外科 52: 633-636, 1990
- 14) 豊永 純, 大久保和典, 角野通弘ほか: 胃底部静脈瘤出血に対する緊急硬化療法の手技. 消内視鏡 3: 1453-1458, 1991
- 15) 小原勝敏, 正木盛夫, 坂本弘明ほか: 食道・胃静脈瘤硬化療法におけるEO単独およびEO・AS併用法からみた予後の検討. Gastroenterol Endosc 29: 2232-2236, 1987
- 16) Trudeau W, Prudiville T: Endoscopic injection sclerosis in bleeding gastric varices. Gastrointest Endosc 32: 264-268, 1986
- 17) 鈴木悟司, 藤田力也, 鈴木良洋ほか: 胃底部静脈瘤出血に対する緊急硬化療法の手技—cyano-

- acrylate, 結紮術一. 消内視鏡 3:1459-1465, 1991
- 18) 天野富薫, 玉井拙夫, 山本祐司ほか: 胃静脈瘤破裂に対する手術適応. 手術 39(6):609-615, 1985
- 19) 小原勝敏, 坂本弘明, 粕川禮司ほか: 胃静脈瘤出血に対する硬化療法の検討. 消内視鏡 1:1071-1081, 1989
-