

# 胃静脈瘤出血に対する $\alpha$ -cyanoacrylate monomer (CA) を 用いた内視鏡的硬化療法

奈良県立奈良病院消化器内科

今津博雄, 宮本洋二, 小林洋三, 野口隆一  
中谷敏也, 中山雅樹, 松井勉

奈良県立医科大学第3内科学教室

福井博

## ENDOSCOPIC INJECTION SCLEROTHERAPY FOR BLEEDING GASTRIC VARICES USING $\alpha$ -CYANOACRYLATE MONOMER

HIROO IMAZU, YOJI MIYAMOTO, YOZO KOBAYASHI, RYUICHI NOGUCHI,  
TOSHIYA NAKATANI, MASAKI NAKAYAMA and TSUTOMU MATAUI

*Department of Gastroenterology, Nara Prefectural Nara Hospital*

HIROSHI FUKUI

*Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

Received December 9, 1999

**Abstract:** We evaluated the efficacy and outcome of endoscopic injection sclerotherapy (EIS) with  $\alpha$ -cyanoacrylate monomer and 5% ethanolamine oleate in 6 patients with bleeding gastric varices. EIS was performed on an emergency basis in 4 patients and on an elective basis in 2 patients. Acute bleeding was stopped in 4 patients who received EIS on emergency basis. No rebleeding was observed in all patients during the follow-up period. No serious complications, such as embolization in other organs, were observed. The results suggest that this therapy is a safe and useful treatment for bleeding gastric varices. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 51, 20~27, 2000)

**Key words:**  $\alpha$ -cyanoacrylate monomer, endoscopic injection sclerotherapy, bleeding gastric varices

### 緒 言

胃静脈瘤は胃腎短絡路を有することが多く、豊富な血流量を持っている<sup>1)</sup>。このため胃静脈瘤破裂による出血は食道静脈瘤出血に比べ多量であり、出血死あるいは二次的肝不全の危険性がきわめて高い<sup>2)</sup>。胃静脈瘤出血に対する治療法として経皮経肝的静脈瘤塞栓術(PTO)や外科的手術療法が有効であるとする報告があるが<sup>3,4)</sup>、ど

れも侵襲的治療であり出血患者に対して適応が制限される。また食道静脈瘤出血に対し有効とされる5% ethanolamine oleate を用いた内視鏡的硬化療法(EIS)は胃静脈瘤出血に対して無効なことが多く、たとえ一時止血が得られても短期間に再出血を来すことになる<sup>5,6)</sup>。今回我々は胃静脈瘤出血に対し硬化剤として組織接着剤である $\alpha$ -cyanoacrylate monomer(CA)と5% ethanolamine oleate を併用したEIS(CA/EO-EIS)を行い、

その有用性, 問題点について検討したので報告する.

## 対象と方法

対象は1997年7月より1999年1月までにCAを用いてEISを行った胃静脈瘤出血症例6例である. 男性2例, 女性4例で全例肝硬変症例であり, 肝機能はChild-Pugh分類B5例, C1例であり2例はVP3肝癌を合併していた. 治療時期は緊急4例, 待機2例で, 2例が噴門部静脈瘤, 3例が胃底部静脈瘤からの出血であった(Table 1).

CA/EO-EISの手技: 硬化剤としてN-butyl-2-cyanoacrylateの化学名をもつ $\alpha$ -cyanoacrylate monomer(Aron  $\alpha$ -A, 三共)を用いた. EISは小原ら<sup>7)</sup>の手技に準じX線透視下で出血点の近傍を20G硬化療法針(トップ社製)で直接穿刺する. まずはじめにiopamidolにて静脈瘤造影を施行し血流方向と血流量を確認する. 3mlのシリンジを用いて空気を混入させないようにlipiodol 0.9mlとCA 1.5mlを混和して62.5% CA 2.4mlとする. CA注入直前に再度iopamidolで静脈瘤造影を行い, 穿刺針が確実に胃静脈瘤内にあることを確認しCAを静脈瘤内に注入する. なお, 穿刺針の死腔容積が1.0cm<sup>3</sup>あるため実際に一度に静脈瘤内に注入されるCA量は1.4mlとなる. 止血が得られるまで同じ手技を繰り返す(Fig. 1a). 止血が得られたらCAが注入されていない部位を穿刺し, iopamidolによる静脈瘤造影を行う. iopamidolが静脈瘤内に停滞するようであれば, つぎにiopamidol添加5% etanolamine oleate (EOI)を注入し供血路まで塞栓する. iopamidolが停滞しないようであれば, CAを注入し同様の手技を繰り返す(Fig. 1b)(Figure 2). 原則として上述した手技を週1回の割合で行い, 静脈瘤の試験穿刺で血液の逆流のないこと, 超音波内視鏡で静脈瘤の残存がないことが確認できるまで治療を継続した. なお, VP3肝癌を合併していた2例は生命予後を考慮し治療は1回のみで終了した

(症例1, 3). 待機した2例は, 術前に腹部造影CT, 超音波内視鏡にて静脈瘤の血行動態を把握したのちMatsumotoら<sup>8)</sup>の手技に準じ胃静脈瘤の流出路である胃腎短絡路をバルーンカテーテルで遮断した状態でCA/EO-EIS(バルーンカテーテル補助下CA/EO-EIS)を行った(症例5, 6).

## 成績

1, 治療効果(Table 2): 全例でCAは静脈瘤内でポリマーを形成, 確実に静脈瘤内に停滞し, 抜針後の出血もなく即時止血が得られた. 平均治療回数 $2.3 \pm 1.4$ 回(1~4回), 平均EOI使用量 $6.5 \pm 5.9$ ml(0~17ml), 平均CA使用量 $4.7 \pm 3.3$ ml(1.4~11.2ml)で治療後の再出血は全例で認めなかった. 症例2, 4では静脈瘤の完全消失が得られ, 症例5では静脈瘤が著明に縮小した. 症例1, 3はVP3肝癌を合併していたため治療は1回のみで終了し, それぞれ治療終了1ヶ月後に癌死した. 症例6は治療終了3ヶ月後に出血に関連した肝不全により死亡した. 症例1, 3, 6とも長期の経過観察はできなかったが, 治療終了直後の超音波内視鏡でCAによる静脈瘤の塞栓が確認できた. なお, 待機2例はバルーン補助下CA/EO-EISを行ったが, CAは胃腎短絡路に流出することなく静脈瘤内のみに停滞した.

2, 合併症: 17mlのEOIを使用した症例5で門脈血栓の形成を認めたが肝機能の悪化や腹水の出現などの症状は認めなかった. EOIを使用した症例は全例で一過性の血尿を認めた他, 多臓器塞栓などの重篤な合併症を認めなかった.

## 症例

[症例2] 71歳, 女性, C型肝硬変症.

大量吐血で入院した緊急例. F2の噴門部静脈瘤上に円形のびらんを認め(Fig. 3a), 同部位からの出血と診断し, 総EOI使用量5ml, 総CA使用量11.2ml, 計4回

Table 1. Characteristics of Patients

Case	Age (y. o.)	Sex	Underlying disease	HCC	Child-Pugh class	Location of emergency/varices	emergency/elective
1	68	male	LC	Vp3	B	Lg-f	emergency
2	71	female	LC	absent	B	Lg-cf	emergency
3	42	male	LC	Vp3	B	Lg-f	emergency
4	75	female	LC	absent	B	Lg-c	emergency
5	65	female	LC	absent	B	Lg-f	elective
6	63	female	LC	absent	C	Lg-f	elective

LC: liver cirrhosis, Lg-f: fundal varices, Lg-cf: cardiac and fundal varices, Lg-c: cardiac varices, HCC: hepatocellular carcinoma

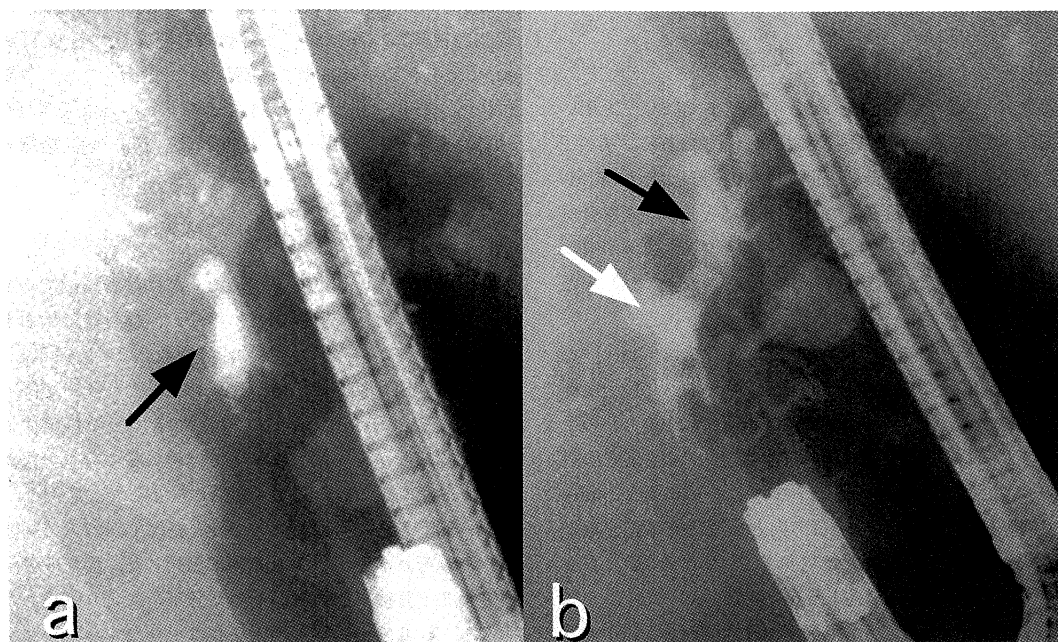


Fig. 1. The black arrow indicates CA embolizing bleeding varices. The white arrow indicates EOI injected into varices after injection of CA. The supply vein for varices was embolized with EOI.

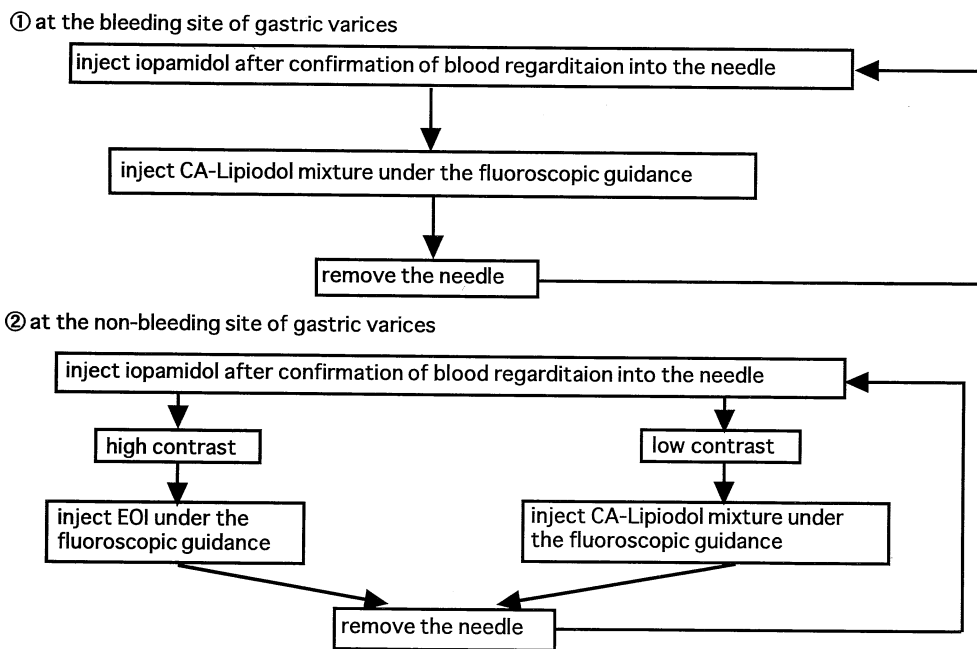


Fig. 2. Method of CA/EO-EIS.

Table 2. Result of CA/EO-EIS

Case	No. of sessions	EOI(ml)	CA(ml)	rebleeding	follow-up period(month)	outcome
1	1	3	4.2	(-)	1	died due to HCC
*2	4	5	11.2	(-)	24	alive (Lg : disappeared)
3	1	0	4.2	(-)	1	died due to HCC
*4	4	9	2.8	(-)	24	alive (Lg : disappeared)
5	2	17	1.4	(-)	18	alive (Lg : decreased in size)
*6	2	8	4.2	(-)	3	died due to hepatic failure

Lg : gastric varices

の CA/EO-EIS をおこなった(Fig. 4). 治療後 24 ヶ月を経過するが静脈瘤は消失し再出血を認めていない(Fig. 3b).

〔症例 4〕75 歳, 女性, C 型肝硬変症.

大量吐血で入院した緊急例. 巨木型の食道静脈瘤を合併し, 食道静脈瘤に連続した噴門部静脈瘤上に出血点を認めた(Fig. 5a). 見下ろし観察で CA を出血点近傍に注入し, その後直ちに肛門側を穿刺し EOI を注入したところ供血路である左胃静脈が造影, 塞栓された(Fig. 6). 食道静脈瘤に対し EOI による EIS を追加, 治療後 24 ヶ月を経過するが静脈瘤は消失し, 再出血を認めていない(Fig. 5b).

〔症例 6〕63 歳, 女性, C 型肝硬変症.

胃静脈瘤出血と近医で診断され当科に紹介となった待機例. びらんをとまなう F3 の胃底部静脈瘤をみとめ超音波内視鏡では静脈瘤径は 15 mm であった. CA の大循環への流出を防ぐ目的でバルーンカテーテルを大腿静脈より胃腎短絡路に挿入し血流を遮断した後, 内視鏡下で EOI 8 ml, CA 4.2 ml を静脈瘤内に注入した(Fig. 7). CA は確実に静脈瘤内に停滞した. 治療終了 3 ヶ月後に初回出血に関連した肝不全で死亡された.

## 考 察

食道静脈瘤出血に有効とされる 5% EOI を用いた EIS の胃静脈瘤出血に対する治療成績は不良である<sup>2,5,6</sup>. 胃静脈瘤は胃腎短絡路を有することが多く血流量が豊富なため<sup>1)</sup>注入された EOI は即座に wash out され効果が得られないばかりか抜針後の出血に対する対策も必要となる. 小原ら<sup>9)</sup>は胃静脈瘤出血に対して EOI による EIS に果敢に挑戦したが, 治療効果が得られず救命できる結果がほとんど得られなかったとしている. PTO や外科的手術療法が有効であるとする報告<sup>3,4)</sup>もあるが胃静脈瘤出血患者の多くは高度の肝障害を合併しているため適応

が制限されることになる. これに対し金川ら<sup>10)</sup>により開発されたバルーン下逆行性経静脈的塞栓術(B-RTO)はバルーンカテーテルを胃腎短絡路に挿入, 血流を遮断した後カテーテルより胃静脈瘤内に逆行性に EOI を注入する方法で, 低浸襲で効果的な治療法として予防例を中心に広く行われている. 当科でも予防例に対して B-RTO を積極的に施行しているが<sup>11)</sup>手技が非常に複雑であり, 習熟した内視鏡医以外にも習熟した放射線科医を必要とするため瞬時の対応をせまられる緊急例の場合, 第一選択の治療法としてふさわしくない.

cyanoacrylate 系薬剤は血管内に注入されると瞬時にポリマーを形成し血管を塞栓するとされており 1986 年 Soehendra ら<sup>12)</sup>がはじめて組織接着剤である butyl cyanoacrylate を用いて EIS を行った. 我が国では 1988 年に鈴木ら<sup>13)</sup>により Histacryl が, 1989 年に小原ら<sup>14)</sup>により Aron  $\alpha$ -A が導入され, 動物実験により血管内長期停滞性と安全性が確認された. Oho ら<sup>15)</sup>は胃静脈瘤出血の止血率は butyl cyanoacrylate を用いた群では 88% であったのに対し ethanolamine oleate を用いた群では 50% にとどまったとし cyanoacrylate 系薬剤を用いた EIS の有用性を報告しているが, 単独使用では再出血率が高いとの報告もある<sup>16)</sup>. 単独使用で再出血率が高いのは cyanoacrylate 系薬剤では比較的大きな静脈瘤は塞栓できるが, 周囲の細い静脈瘤が残存するからである. このため我々は出血点を含めて血流量の多い胃静脈瘤をまず CA で塞栓し, 血流量の少ない静脈瘤(造影剤が停滞する静脈瘤)を EOI で供血路まで塞栓する方法を行っている. その結果 6 例全例で止血効果が得られた. 2 例は癌死, 1 例は出血による肝不全死という転帰をたどったが, 2 例は 24 ヶ月という長期にわたり胃静脈瘤の完全消失が得られている. 合併症に関しては 1 例で門脈血栓を認めたが CA は確実に胃静脈瘤内に停滞しており, EOI の供血路側への注入に伴う合併症であったと考えている.

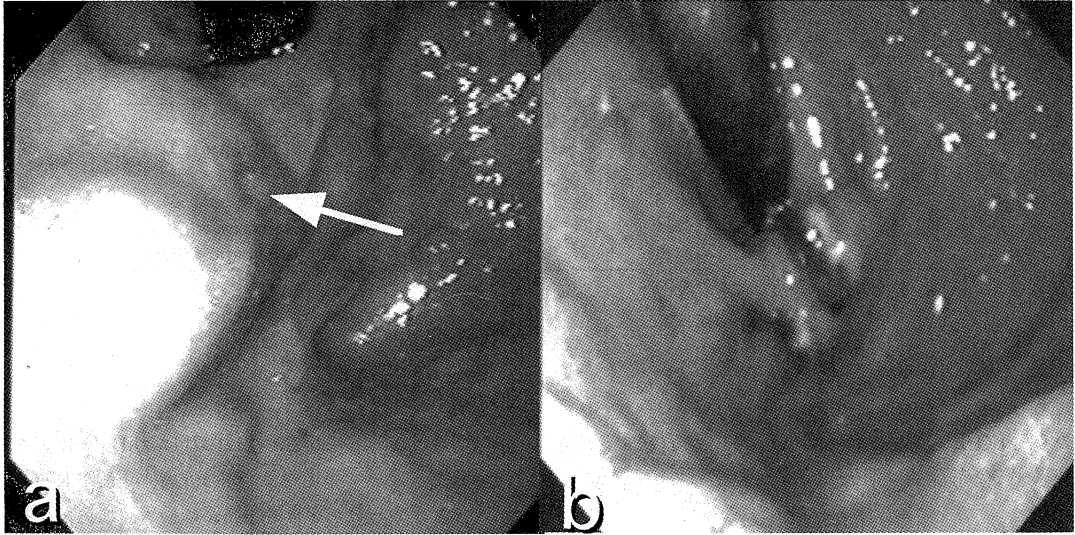


Fig. 3. a : Endoscopy showed distended varices with erosion. The white arrow indicates the erosion on varices. b : Endoscopic appearance 24 months after CA/EO-EIS.

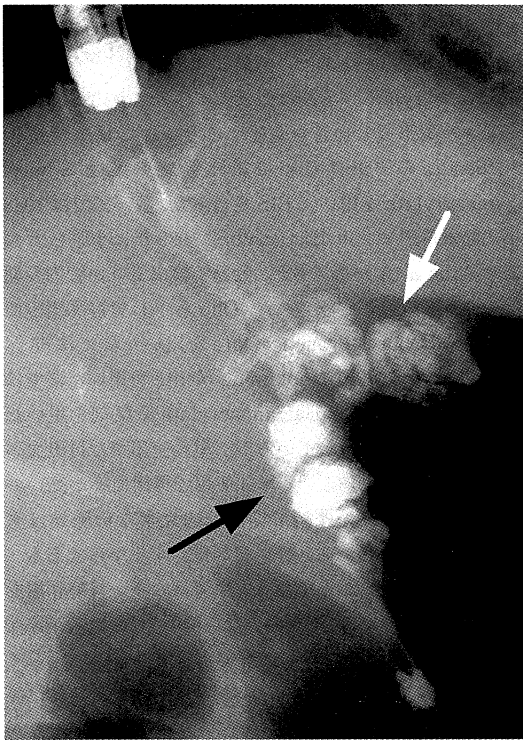


Fig. 4. The black arrow indicates left gastric vein. The white arrow indicates short gastric vein. Varices and the supply vein were embolized with CA.

ただ CA が大循環に流出した場合、重篤な多臓器塞栓を起こすことは cyanoacrylate 系薬剤が世界で使用された初期の症例で報告されている<sup>17)</sup>。小原ら<sup>18)</sup>は径が 12 mm を超える巨大な胃静脈瘤で CA が胃腎短絡路に流出したが臨床的に問題は生じなかったとしているが、巨大な胃静脈瘤の場合、CA の多臓器塞栓の可能性があることを示唆している。我々は待機となった 2 例で術前に超音波内視鏡を行い、いずれも 12 mm を超える胃静脈瘤であったため CA の大循環への流出を防ぐ目的で胃静脈瘤の排出路である胃腎短絡路をバルーンカテーテルで遮断し、CA/EO-EIS を行った。2 例とも CA は確実に胃静脈瘤内に停滞した。バルーンカテーテル補助下 CA/EO-EIS は緊急時には困難な処置ではあるが巨大な F3 胃静脈瘤からの出血であれば 600 ml 大容量胃単バルーン(トップ社製)で一時的止血が得られる場合や習熟した放射線科医がいる場合には試みるべき治療法であると考えられる。

さて 1998 年 4 月、第 7 回食道胃静脈瘤造影研究会において全国的に行われた cyanoacrylate 系薬剤を使った EIS に関するアンケート結果が「内視鏡下組織接着剤 cyanoacrylate 注入法の現況」と題して報告された<sup>19)</sup>。ここでは cyanoacrylate による直接的な副作用で死亡した症例の報告は 1 例もなかったが 40 症例以上の経験を持つ施設は全国でも 2 施設のみであった。当科では予防例を含めて 10 症例以上の経験があるが、長期的な安全

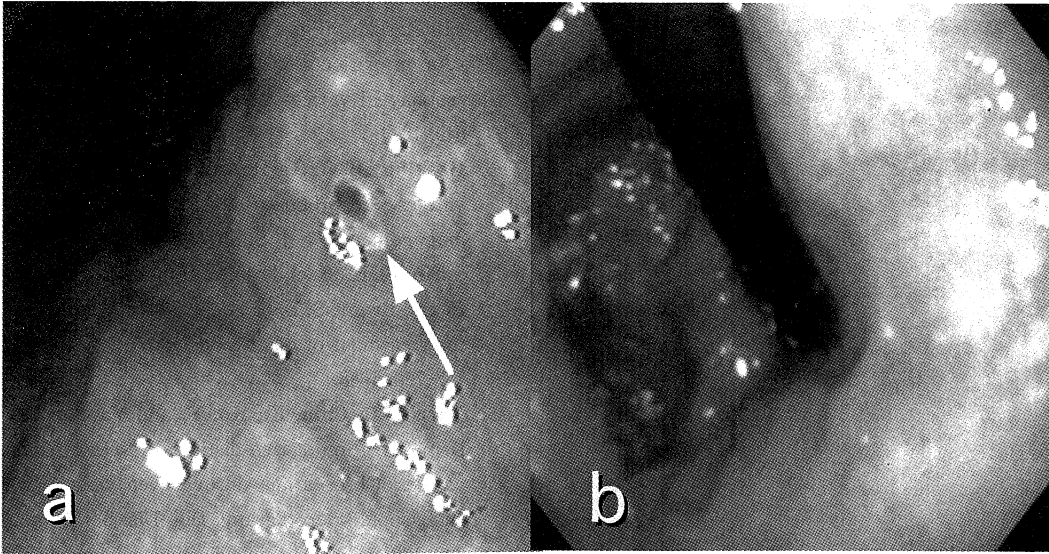


Fig. 5. a : The arrow indicates bleeding point at the cardial varices. b : Endoscopic appearance 24 months after CA/EO-EIS.

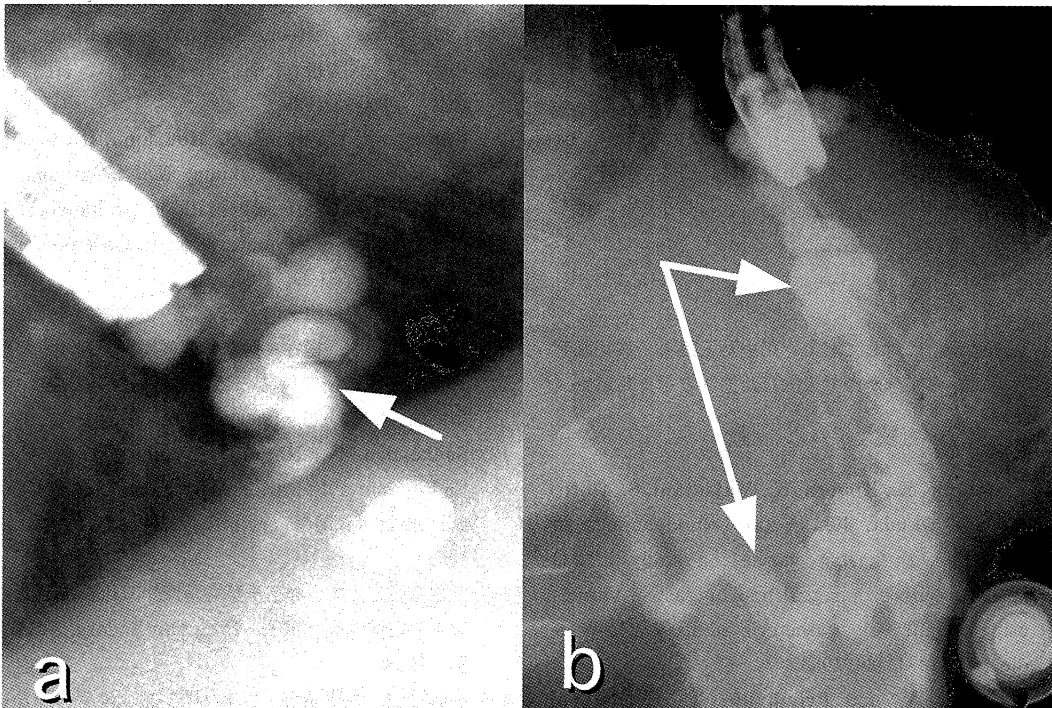


Fig. 6. a : The arrow indicates CA. b : The arrows indicate EOI. The left gastric vein acting as supply vein for varices was embolized with EOI.

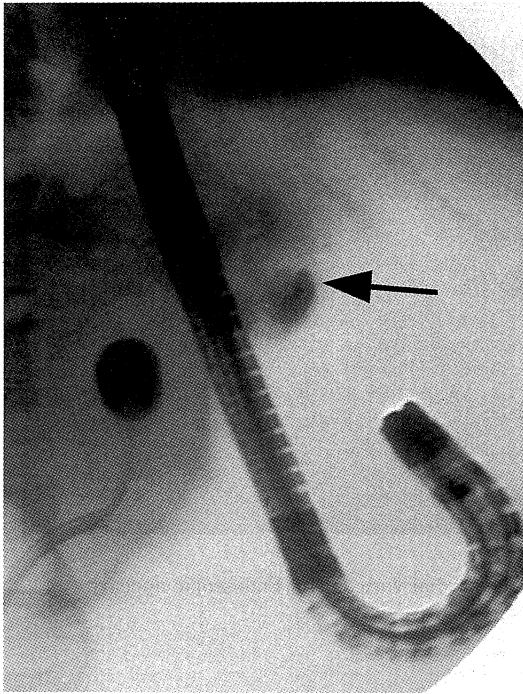


Fig. 7. Balloon catheter-assisted endoscopic injection sclerotherapy using CA. The arrow indicates CA embolizing varices.

性、治療効果に関しては今後の検討課題であり、原則としてCAの使用は緊急、待機例のみとし、予防例にはB-RTOを行う方針である。

## 結 語

胃静脈瘤出血に対してCAを用いたEISは、適切な手技で行うかぎり安全かつ効果的な治療法と考えられた。

## 文 献

- 1) **Watanabe, K., Kimura, K., Matsutani, S., Ohto, M. and Okuda, K.** : Portal hemodynamics in patients with gastric varices: a study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal vein catheterization. *Gastroenterology* **95** : 434-440, 1988.
- 2) **Trudeau, W. and Prindiville, T.** : Endoscopic injection sclerosis in bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc.* **32** : 264-268, 1986.
- 3) **Lunderquist, A. and Vang, J.** : Transhepatic catheterization and obliteration of the coronary vein in patients with portal hypertension and esophageal varices. *New Engl. J. Med.* **291** : 646-649, 1974.
- 4) **Hosking, S. W. and Johnson, A. G.** : Gastric varices: A proposed classification leading to management. *Br. J. Surg.* **75** : 195-196, 1988.
- 5) **Sarin, S. K., Sachdev, G., Nanda, R., Misra, S. P. and Broor, S. L.** : Endoscopic sclerotherapy in the treatment of gastric varices. *Br. J. Surg.* **75** : 747-750, 1988.
- 6) **Korula, J., Chin, K., Ko, Y. and Yamada, S.** : Demonstration of two distinct subsets of gastric varices: Observations during seven-year study of endoscopic sclerotherapy. *Dig. Dis. Sci.* **36** : 303-309, 1991.
- 7) 小原勝敏, 坂本弘明, 滝口藤夫 : 噴門部静脈瘤(Lg-c, Lg-cf)出血に対する緊急・待機硬化療法. *消化器内視鏡* **3** : 1435-1443, 1991.
- 8) **Matsumoto, A., Hamamoto, N. and Kayazawa, M.** : Balloon endoscopic sclerotherapy, a novel treatment for high-risk gastric fundal varices: A pilot study. *Gastroenterology* **117** : 515, 1999.
- 9) 小原勝敏 : 最も優れた胃静脈瘤治療とは. *日門亢症会誌.* **5** : 3-5, 1999.
- 10) **Kanagawa, H., Mima, S., Kouyama, H., Gotoh, K., Uchida, T. and Okuda, K.** : Treatment of gastric fundal varices by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **11** : 51-58, 1996.
- 11) 今津博雄, 野口隆一, 浅田 潔, 宮本洋二, 河田充弘, 中山雅樹, 松井 勉, 松尾尚樹 : バルーン下逆行性経静脈的塞栓術(B-RTO)施行症例の検討. *県奈病誌.* **3** : 32-36, 1999.
- 12) **Soehendra, N., Nam, V. C. and Grimm, H.** : Endoscopic obliteration of large esophageal gastric varices with bucrylate. *Endoscopy* **18** : 25-26, 1986.
- 13) 鈴木博昭, 山本 学, 千葉井基康. : Histacrylを用いた胃静脈瘤硬化療法. *Prog Dig Endosc.* **33** : 83-86, 1988.
- 14) 小原勝敏, 大平弘正, 坂本弘明 : 孤立性胃静脈瘤に対する $\alpha$ -cyanoacrylate monomerによる硬化療法の有用性について. *Gastroenterol Endosc.* **31** : 3209-3216, 1989.

- 15) **Oho, K., Iwao, T., Sumino, M., Toyanaga, A. and Tanikawa, K.** : Ethanolamine oleate versus butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy* **27** : 349-354, 1995.
- 16) **Binmoeller, K. F., SY, P. and Soehendra, N.** : Treatment of esophagogastric varices. *Endoscopy* **28** : 44-53, 1996.
- 17) **See, A., Florent, C., Lamy, P., Levy, V. G. and Bouvry, M.** : Cerebral infarction following endoscopic obliteration of esophageal varices using isobutyl-2-cyanoacrylate: Report of two cases. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **10** : 604-607, 1986.
- 18) 小原勝敏, 粕川禮司 : 胃静脈瘤治療. *外科* **59** : 1454-1461, 1997.
- 19) 小原勝敏 : 内視鏡下組織接着剤 cyanoacrylate 注入法の現況. *Gastroenterol Endosc.* **40** (Suppl.1) : 508, 1998.