

## 内視鏡的食道静脈瘤硬化療法後の長期生存例の臨床的および病理学的検討

和田 明, 佐藤 博道, 加藤啓一郎, 山田 恵是, 徳光 誠司, 大西 博, 木村 哲也, 小林 敏成, 伊藤 慈秀\*

5% ethanolamine oleate (EO) による内視鏡的食道静脈瘤硬化療法 (EIS) を行った68例のうち, EIS 後3年以上生存した11例を対象とした。

EIS の施行は緊急例2例, 待期例3例, 予防例6例であった。基礎疾患は全例肝癌非合併肝硬変で, Child 分類では Child A 3例, Child B 8例で, Child C の症例は認められなかった。

11症例中9例は, 1~3回の血管内注入法によるEISで, 静脈瘤は完全消失し, 3年以上再発を認めなかった。9例中2例が死亡し, 肝不全死であった。剖検できた1例で, 組織学的に静脈瘤は完全に器質化されていた。

11症例中2症例は, 血管内注入法によるEISで, 静脈瘤は完全消失したが, その後 atypical red-color sign を示す静脈瘤の再発を認め, 主に粘膜下注入法によるEISを4~7回繰り返し, 3年以上静脈瘤出血死が防止できた。うち1例が死亡し肝不全死であった。組織学的には粘膜下層の高度の線維化を認め, 静脈瘤は器質化していた。しかし粘膜固有層の静脈は一部拡張し, 器質化は認められなかった。これは内視鏡所見の atypical red-color sign に相当すると考えられた。以上より次の結論を得た。

- 1) 血管内注入ですべての静脈瘤の器質化が得られれば長期生存が可能であると考えられた。
- 2) EIS 後の再発例に対しては, 繰り返しEISを行うことにより長期生存が可能であると考えられた。

(平成2年12月26日採用)

### Clinical and Pathological Studies of Cases with Long-Term Survival after Endoscopic Injection Sclerotherapy (EIS) for Esophageal Varices

Akira Wada, Hiromichi Sato, Keiichiro Kato, Shigeyuki Yamada, Seiji Tokumitsu, Hiroshi Onishi, Tetsuya Kimura, Toshinari Kobayashi and Jisyu Ito\*

From among 68 cases of EIS treated with 5% ethanolamine oleate (EO), we examined 11 who had survived for at least three years postoperatively.

EIS was emergent, palliative and preventive in two, three and six cases respec-

川崎医科大学附属川崎病院 内科  
〒700 岡山市中山下2-1-80

Department of Medicine, Kawasaki Hospital, Kawasaki  
Medical School: 2-1-80 Nakasange, Okayama, 700  
Japan

\* 同 病理部 Department of Pathology

tively. In all cases, the underlying disease was hepatocirrhosis non-complicated with liver cancer. (3, 8 and 0 cases of Child A, B and C, respectively, according to the Child classification.)

Of these 11 cases, 9 received 1 to 3 EISs by intravariceal injection. Varices were completely eradicated and recurrence of the disease was not noted for over three years. Of the nine cases, two died of liver failure. In one case on which an autopsy was performed, the varices were shown to be completely organized.

Of the 11 cases, 2 received EISs by intravariceal injection, which resulted in complete eradication of the varices. Later recurrence of a varix showing an atypical red-color sign was observed. Four to seven EISs were done mainly by paravariceal injection in two cases and prevented death from bleeding from varices for over three years. In these two cases, one died of liver failure. Histologically, a high degree of lamina submucosal fibrosis and organized varices were noted, but the veins of the lamina propria mucosa were shown to be dilated in part and unorganized, which it was suggested corresponded to the atypical red-color sign of the endoscopic findings.

The above results led us to the following conclusions :

- 1) Organization of all varices obtained by intravariceal injection made long-term survival possible.
- 2) Repetitive EIS for cases of post-EIS recurrence is required for their long-term survival. (Accepted on December 26, 1990) *Kawasaki Igakkaishi* 16 (3・4) : 256-263, 1990

**Key Words** ① Endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices

② Atypical red-color sign

③ Organized varix

## はじめに

1978年高瀬ら<sup>1)</sup>が本邦において初めて内視鏡的食道静脈瘤硬化療法(以下EIS)を報告して以来、わが国においてもEISが広く行われるようになった。そして治療効果を上げるための手技の工夫がなされている。硬化剤の注入方法では高瀬らの血管内注入法、二川ら<sup>2)</sup>の血管周囲注入法、鈴木ら<sup>3)</sup>の血管内外注入法などが報告され、また硬化剤では5% ethanolamine oleate (EO), 1% aethoxysclerol (AS), 2% sodium tetradecyl sulfate (STS)などが用いられている。我々は高瀬らの方法に準じ、EOを用いた血管内注入法を行っており、最長5年2カ月の長期生存例を経験している。そこでEIS後3年以上生存した11例を対象とし、長期生存の要因を臨床的、病理学的に検討した。

## 対象と方法

1980年3月から1986年4月までに当院でEISを受けた68症例のうち、治療後3年以上生存した11例を対象とした。年齢は34~68歳で、男10例、女1例である。11例中3例が肝不全死し、うち2症例で剖検が行えたので、病理学的検討を加えた(Tables 1, 2)。

EISの方法は高瀬らの方法に準じ、血管内注入を目標とした。硬化剤は5% ethanolamine oleate with meglumine amidotrizoate (EOMA)または5% ethanolamine oleate with iopamidol (EOI)を用い、オリンパス社製斜視型内視鏡(GIF-K10)を使用した。静脈瘤の穿刺は、内視鏡装着バルーンを用い静脈瘤内の血流の遮断を口側で行ったのち、X線透視下で静脈瘤の供血路が造影されるまで硬化剤を注入す

Table 1. Backgrounds of 11 cases having passed not less than 3 post-EIS survival years

症例	年齢	性	診断	初回治療時 Child 分類	治療前 内視鏡所見		手術後治療例	
					F	RCS		
1	45	男	肝硬変	B	3	+	シャント術+摘脾術 (左胃V-下大V)	
2	68	男	肝硬変	B	3	卄		
3	60	男	肝硬変	B	3	卄		
4	67	男	肝硬変	B	3	+		
5	42	男	肝硬変	B	3	+		
6	34	男	肝硬変	A	3	卄		
7	58	男	肝硬変	A	3	卄		
8	55	男	肝硬変	B	3	卄		
9	48	男	肝硬変	B	3	卄		
10	39	男	肝硬変	B	3	+		離断術
11	54	女	肝硬変	A	3	+		

Table 2. Prognosis of 11 cases having passed not less than 3 post-EIS survival years

症例	硬化療法	初回治療時		治療回数	予後	
		注入部	E Oの量 (ml)			
1	緊急	血管内	37	2	3年2ヵ月	生存中
2	緊急	粘膜下	5	6	4年6ヵ月	生存中
3	待期	粘膜下 血管内	12	9	3年8ヵ月	肝不全死
4	待期	血管内	12	2	4年10ヵ月	肝不全死
5	待期	血管内	15	2	5年2ヵ月	生存中
6	予防	血管内	15	2	3年9ヵ月	生存中
7	予防	血管内 粘膜下	10	1	3年9ヵ月	生存中
8	予防	血管内	10	1	4年3ヵ月	生存中
9	予防	血管内	10	3	4年6ヵ月	生存中
10	予防	血管内	40	1	3年11ヵ月	肝不全死
11	予防	血管内	20	1	5年2ヵ月	生存中

ることを目標とした。高瀬らは硬化剤の注入量について記載し、血管内では1回の硬化療法で計40 mlまで、粘膜下注入を余儀なくされた場合には1カ所5 ml未滿、総量10~15 mlまでの注入量では重篤な合併症はないとしている。<sup>4)</sup> 症例1, 10はその方法に準じEISを行い、注入量はそれぞれ血管内へ37, 40 mlであった。しかしその他の症例では、我々のEISの合併症についての検討から、副作用を最小限におさえ、なおかつ効果的な注入量として、血管内注入では1カ所につき10 ml、総注入量を20 mlまでとし、<sup>5)</sup> 硬化剤の血管外漏出を認めた時には食道潰瘍を防ぐため1カ所2 ml以下の注入を数カ所に行うに

留めた。<sup>6)</sup> 後出血を防ぐため、穿刺針は硬化剤を注入後数分間留置し、その後、内視鏡装着バルーンで穿刺部を患者の出血時間の長さだけ圧迫した。内視鏡的に止血を確認し全操作を終了した。

## 結 果

EISの施行は緊急例2例、待期例3例、予防例6例で、EIS施行前の内視鏡所見はすべてForm 3, color blue, red-color sign陽性であった。基礎疾患は全例肝硬変で、初回EIS時のChild分類による重症度ではChild A 3例、Child B 8例で、Child Cの症例はなかった。ま

た肝癌の合併は1例もなかった (Tables 1, 2).

初回 EIS 時における注入法は、血管内注入が症例 1, 4, 5, 6, 8~11, 粘膜下注入が症例 2, 血管内注入+粘膜下注入が症例 3, 7 であった. EIS の治療回数は 1~9 回(平均 2.7 回)であったが, 症例 7, 8, 10, 11 では 1 回の治療, 症例 1, 4, 5, 6 では 2 回の治療で, 症例 9 では 3 回の治療で, 静脈瘤が完全に消失し 3 年以上の長期間生存した. 症例 2 は初回粘膜下注入, 2 回目は血管内注入による EIS, 症例 3 は初回主に血管内注入(一部粘膜下注入), 2 回目は血管内注入による EIS で, 食道静脈瘤が完全に消失した. しかしその後いずれの症例も食道下端部の柵状の血管の径の増大と屈曲蛇行が認められ, それが atypical red-color sign<sup>7)</sup> を示す静脈瘤となった. これに対し主に粘膜下注入による EIS を 4~7 回繰り返し atypical red-color sign は改善した. 硬化剤の初回 EIS 時における注入総量は, 血管内注入例で 10~40 ml, 粘膜下注入例で 5 ml までであった. 予後は症例 5, 11 が最も長く, それぞれ 5 年 2 カ月間生存した. 症例 4 は左胃静脈一下大静脈のシャント術と摘脾術 1 年後の再発例で, 症例 10 は食道離

断術 8 年後の再発例であり, いずれも 3 年以上生存した (Tables 1, 2).

次に剖検できた 2 例の臨床・病理学的所見を記載する.

1) 症例 10: 食道離断術 8 年後の再発例で, 食道静脈瘤の内視鏡所見は EIS 前 F<sub>3</sub>, CB, RC (+) であった. 硬化剤を 40 ml 血管内注入した. EIS 1 週間後には静脈瘤の色調は緑変し, 8 カ月後に静脈瘤は消失した. 初回 EIS より 3 年 7 カ月再発は認められなかった (Fig. 1). 1 回みの血管内注入による EIS で再発を認めることなく 3 年 11 カ月後肝不全で死亡した. 剖検所見では食道粘膜は平滑で静脈瘤は全く認められなかった (Fig. 2). 組織学的には静脈瘤は完全に器質化されていたが (Fig. 3), 器質化された静脈瘤内に小血管の新生が少数見られた (Fig. 4).  
2) 症例 3: 食道静脈瘤の内視鏡所見では EIS 前 11 時方向に F<sub>3</sub>, CB, RC (+) の静脈瘤を認

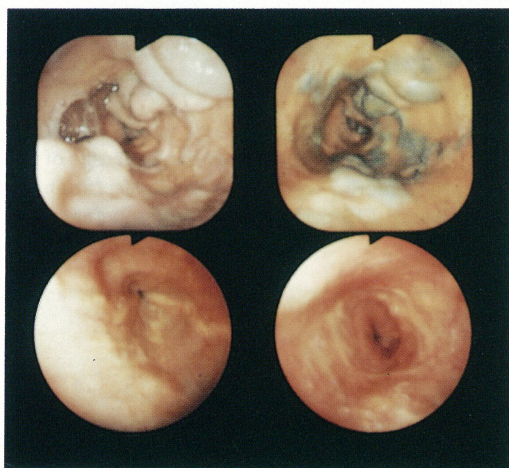


Fig. 1. ①②  
③④ Endoscopic findings in Case 10

- ① Before EIS
- ② One week after first EIS
- ③ Eight months after first EIS
- ④ Three years and seven months after first EIS

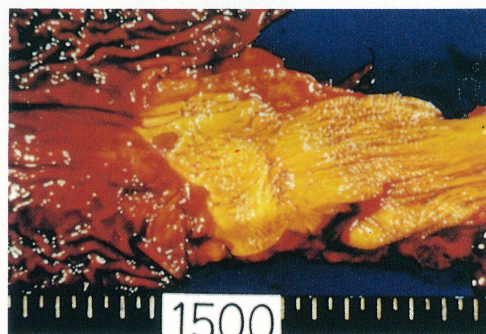


Fig. 2. Macroscopic findings in autopsy of Case 10. Esophageal mucosa is smooth without any varix being noted.

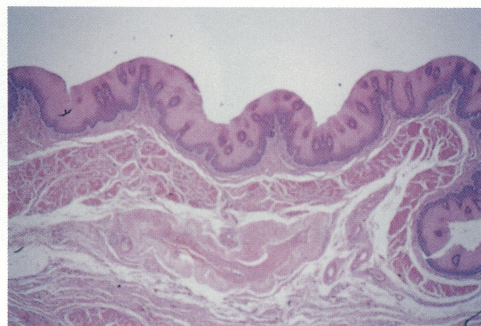


Fig. 3. Histological findings in Case 10. Completely organized varix (H.E. ×20)



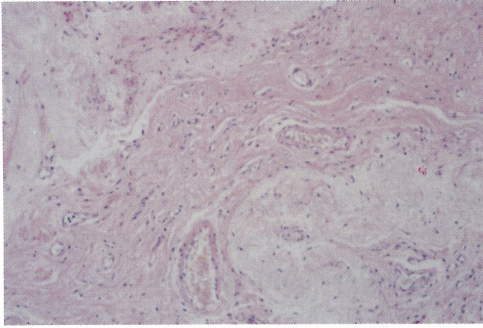


Fig. 4. Histological findings in Case 10. Newly-formed veins are noted within organized varix (H.E.  $\times 200$ ).



Fig. 5. ①|②  
④|③ Endoscopic findings in Case 3

- ① Before EIS
- ② Eleven months after first EIS
- ③ Two years and eight months after first EIS
- ④ Two years and eleven months after first EIS



Fig. 6. ①|② Endoscopic findings in Case 3

- ① Three years and two months after first EIS
- ② Three years and six months after first EIS

め、硬化剤を血管内と粘膜下へ合計12ml 注入した。初回 EIS より11カ月後には静脈瘤は消失し RC (-) であった。2年8カ月後に2, 4, 8時方向に F<sub>1</sub>, CB, RC (+) の静脈瘤の再発を認めたため、再び EIS を施行した。その3カ月後(初回 EIS より2年11カ月後)再び静脈瘤は消失した(Fig. 5)。しかしその後、食道下部の小さい atypical red-color sign を示す静脈瘤の再発を繰り返したため(Fig. 6)、粘膜下注入法を主にして、EIS を合計7回施行した。EIS を繰り返すごとに atypical red-color sign が改善し出血死が予防できた。初回 EIS より3年8カ月後肝不全で死亡した。剖検所見では2週間前に施行した EIS による潰瘍形成と粘膜下出血を認めたが、肉眼的には静脈瘤は認められなかつ

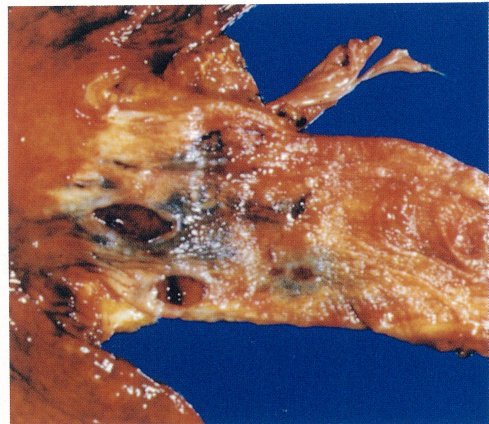


Fig. 7. Macroscopic findings in autopsy of Case 3. Whitening of the mucosa of the inferior esophagus and ulceration due to EIS performed 2 weeks before

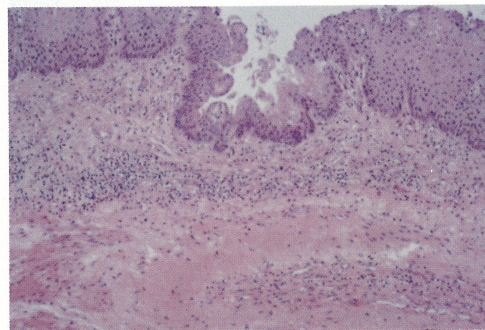


Fig. 8. Histological findings in Case 3. Organized varix (H.E.  $\times 100$ )



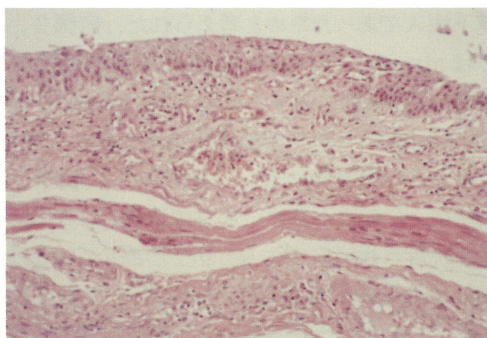


Fig. 9. Histological findings in Case 3.  
Dilated capillary blood vessels of lamina  
propria mucosal (H.E. ×100)

た(Fig. 7). 組織学的には粘膜下層の高度の線維化とリンパ球浸潤を認め、静脈瘤は器質化していた(Fig. 8). しかし粘膜固有層の静脈は一部拡張していて器質化は認められなかった(Fig. 9).

### 考 察

EISの硬化剤注入法として、我々は血管内注入を行うように努め、食道静脈瘤を完全に消失させることを目標としている。しかし食道静脈瘤は門脈圧亢進症の合併症であり、門脈圧亢進に伴い発達する側副血行路の一つである。食道静脈瘤をすべて器質化し消失させることは側副血行路による門脈血の流出路の一つを断つことになり、門脈血行動態に影響を与える。<sup>8)</sup> 食道静脈瘤が主要な側副血行路となっている症例ではEIS後食道静脈瘤が消失しても、他の部の側副血行路の血流量が増加しない場合や、新たな側副血行路が食道以外の部に発達しない場合には、再発は起こりやすいと考えられる。一方食道静脈瘤が主要な側副血行路でない症例では再発は起こりにくいであろう。

症例7, 8, 10, 11では1回のEISによりすべての静脈瘤を消失させることができ、症例1, 4, 5, 6, 9では2~3回のEISによりすべての静脈瘤を消失させることができた。そして、いずれの症例においても3年以上再発は認めなかった。症例2, 3では静脈瘤の消失後何回か再発を繰り返した。このことはそれぞれの症例

において食道静脈瘤が側副血行路としてどの程度の血流量を有していたのか、あるいはEIS後新たな側副血行路が食道以外の部にできたか否かによるものと考えられた。食道静脈瘤のEIS後の再発の予測にはEIS前後の門脈血行動態の詳細な検討が必要であり、側副血行路の血行動態がそれぞれの症例ごとに詳細に把握できるような検査方法の開発が望まれる。

症例7, 8, 10, 11は血管内注入症例で、1回のEISによりすべての静脈瘤が消失し3年以上再発を認めなかった。これらの症例は内視鏡装着バルーンを用いた、血管内注入時のX線透視下で静脈瘤の供血路とすべての食道静脈瘤が造影されたので、いわゆるいもづる式効果<sup>9)</sup>が期待された。病理組織学的検討ができた症例10ではすべての静脈瘤の完全な器質化が確認された。症例1, 4, 5, 6, 9では2~3回の同様な方法による血管内注入法により、すべての静脈瘤が消失できている。このように装着バルーンを用いて静脈瘤内の血流を口側で遮断し確実に血管内注入ができれば、広範にかつ効果的に静脈瘤を器質化できる。

以前我々は血管内注入法によるEIS後、1年以内に死亡した症例の病理所見を観察し報告した。<sup>10)</sup> その中で、EIS後1年には器質化された静脈瘤の中に再疎通と考えられる小血管の新生が観察されたが、その小血管が将来再静脈瘤化することは否定的であるとした。EIS後3年11か月と長期間生存した症例10では、内視鏡的に再発静脈瘤は認められず、病理学的にも静脈瘤は完全に器質化されており、その中の新生小血管の再静脈瘤化は認めなかった。硬化剤を確実に血管内に注入し、静脈瘤を器質化することが重要である。

一方、症例2, 3は2回のEISで静脈瘤は完全に消失したが、その後食道下端部の柵状の血管の径の増大と屈曲蛇行が認められた例である。このようにEIS後、食道静脈瘤が完全消失したあとに、従来の日本門脈圧亢進症研究会の「食道静脈瘤内視鏡所見記載基準」では記載の困難な形態の静脈瘤が出現することがある。この現

象は第9回食道静脈瘤硬化療法研究会のシンポジウムの中で多くの施設より atypical red-color sign または intramucosal venous dilatation という表現で報告され、再発性静脈瘤と考えられるがその所見の記載基準がないこと、出血源となること、治療が難しいことなどが問題となった。<sup>7)</sup> 荒川ら<sup>11)</sup> は病理組織学的にこの静脈瘤は粘膜固有層内の拡張した静脈であり、粘膜下層の静脈瘤は消失しているため隆起がなく、隆起の上に出現する典型的な従来の red-color sign とは異なる。またこの病変は病理組織学的にみると血栓がつまっていたという形跡がみられない症例が多いと報告している。我々の症例2, 3はEISにて静脈瘤が完全に消失したが、その後食道下端部の柵状の血管の径の増大と屈曲蛇行が認められた。これは atypical red-color sign として表現される静脈瘤に相当すると考えられた。atypical red-color sign を示す静脈瘤の再発を繰り返したため、何度か追加EISを行ったがこのような静脈瘤の径は細く、粘膜下注入となることが多かった。病理学的検討ができた症例3では粘膜下層の静脈瘤は完全に器質化していたが、粘膜固有層内に拡張した静脈を認め、これが atypical red-color sign を示した血管に相当すると考えられた。またこのような血管が器質化していないのは、血管内注入ではなく粘

膜下注入であったためと考えられた。症例2, 3では atypical red-color sign を示す再発静脈瘤に対しEISを繰り返すことにより、atypical red-color sign は改善し静脈瘤出血死を防止できた。このような静脈瘤に対して北野ら<sup>12)</sup> は粘膜下注入法により食道下部に全周性の潰瘍をつくり、粘膜を脱落させ癒痕化する方法で治療している。しかしこの方法では食道狭窄の合併をみることがあり、<sup>13)</sup> 食物の通過障害という苦痛を患者に与えることになる。EIS後の食道静脈瘤の再発、atypical red-color sign の悪化に対しては、北野らの方法ではなく、食道潰瘍を予防する量の硬化剤で、根気よく繰り返しEISを行うべきである。今後径の細い再発静脈瘤に対しても確実に血管内注入ができる方法の検討が必要である。

## 結 語

- 1) 血管内注入ですべての静脈瘤の器質化が得られれば長期生存が可能であると考えられた。
- 2) EIS後の再発例に対しては、繰り返しEISを行うことにより長期生存が可能であると考えられた。

本論文の要旨は、第25回日本消化器病学会大会(1984年)、第36回日本消化器内視鏡学会総会(1988年)にて発表した。

## 文 献

- 1) 高瀬靖弘, 中原 朗: 食道静脈瘤出血に対する内視鏡的栓塞療法. Progress of Digestive Endoscopy 13: 34-37, 1978
- 2) 二川俊二, 杉浦光雄: 経内視鏡的食道静脈瘤硬化術. 総合臨 29: 1953-1957, 1980
- 3) 鈴木博昭, 大政良二, 増田勝紀, 秋庭宏紀, 宮本兼吾, 蜂谷公敏, 田村知則, 山根建樹, 石井雄二: 内視鏡的硬化療法—血管内外注入法—. 最新医 45: 1135-1140, 1990
- 4) 高瀬靖弘, 岩崎洋治: 内視鏡を用いた止血法—Injection sclerotherapy—. 臨外 36: 1061-1067, 1981
- 5) 加藤啓一郎, 佐藤博道, 和田 明, 朝倉康景, 山田恵是, 古田嘉男, 釈倉龍三, 小林和司, 小林敏成: 食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の合併症に関する検討. 消化器科 5: 662-668, 1986
- 6) 和田 明, 佐藤博道, 朝倉康景, 山田恵是, 古田嘉男, 加藤啓一郎, 小林敏成: 食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の合併症とその対策—EOとEOMAとの比較—. 第2回食道静脈瘤硬化療法研究会抄録集, 東京, 1986, p. 1
- 7) 町村貴郎, 北野正剛, 吉田行範, 荒川正博: 食道静脈瘤の内視鏡所見の検討. 第9回食道静脈瘤硬化療法研究会シンポジウム抄録集, 東京, 1990, pp. 31-35

- 8) 井上林太郎, 豊永 純, 大久保和典, 下津浦康祐, 大曲和博, 江口 敏, 永田一良, 佐々木英, 山名秀明, 鹿毛正義, 荒川正博, 谷川久一: 食道静脈瘤硬化療法の待期・予防例における門脈血行動態の変化と肝機能への影響, ならびに予後の検討. 日消病会誌 83: 669—678, 1986
- 9) 高瀬靖弘, 近森文夫, 岩崎秀生: 硬化療法—血管内—. 肝・胆・膵 11: 1053—1058, 1985
- 10) 篠原昭博, 小林敏成, 坂本武司, 佐藤博道, 大村晃一, 水島睦枝, 伊藤慈秀: 食道静脈瘤に対する内視鏡的栓塞療法の検討—7 割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—1455, 1983
- 11) 荒川正博, 鹿毛正義, 井上林太郎, 大久保和典, 下津浦康祐, 江口 敏, 永田一良, 豊永 純: 食道静脈瘤硬化療法後の病理組織像—長期生存例について—. Gastroenterol. Endosc. 30: 1491—1497, 1988
- 12) 北野正剛, 和田寛也, 田上和夫, 橋爪 誠, 杉町 圭蔵: 食道静脈瘤出血の治療. 消内視鏡 1: 1053—1059, 1989
- 13) 松本章夫, 三好博文, 大坂直文, 林 勝吉, 鄭 鳳鉉, 浅田修二, 平田一朗, 大柴三郎: 内視鏡的食道静脈瘤硬化療法後に発生した食道狭窄 7 例の検討. Gastroenterol. Endosc. 31: 831—836, 1989