

## 血小板数低下を伴った食道静脈瘤に対する部分的脾動脈塞栓術(PSE)併用内視鏡的食道静脈瘤結紮術(EVL)の検討

柴田 憲邦, 大元 謙治, 吉岡奈穂子, 富山 恭行, 河瀬 智哉,  
森本 聖子, 吉田 浩司, 久保木 真

目的：脾機能亢進症とくに血小板数低下を伴った食道静脈瘤は治療に難渋することがある。今回、我々は血小板数低下を伴った食道静脈瘤に対して部分的脾動脈塞栓術(PSE)併用内視鏡的食道静脈瘤結紮術(EVL)を行い、EVL単独施行例と比較した。

対象と方法：血小板数5万以下の食道静脈瘤患者に対しPSE併用EVLを48例に、EVL単独治療は42例に施行しレトロスペクティブに比較した。両治療群の背景には有意差は認めなかった。静脈瘤出血の予防治療の場合には、まずPSEを施行し約2週間後にEVLを行った。静脈瘤破裂の場合には、EVLで止血処置を行い、約2週間後にPSEを施行した。PSEによる脾塞栓術は平均68%であった。EVLは静脈瘤形態がF1以下かつ発赤所見がRed color(RC)sign(-)となるまで、繰り返し施行した。治療後に静脈瘤がF2に増大またはRC signの出現を静脈瘤の再発とした。両治療施行後の静脈瘤の累積再発率、出血率、生存率をKaplan-Meier法とCox比例ハザードモデルによる多変量解析にて検討した。

結果：1) 治療後に静脈瘤の再発は高頻度にみられたが、PSE併用EVL後の再発率はEVL単独治療と比較し有意( $p=0.036$ )に低率であった。2) 静脈瘤の出血率についてもPSE併用EVL例では有意( $p=0.021$ )に低値であった。3) 累積生存率はPSE併用EVL例は有意( $p=0.041$ )に高率であった。4) 多変量解析の結果、PSE併用EVL例の静脈瘤再発のハザード比は0.42、静脈瘤出血のハザード比は0.18、死亡のハザード比は0.29で、EVL単独例と比較し有意な予後改善を示した。

結論：血小板数低下を伴った食道静脈瘤患者に対するPSE併用EVLは、静脈瘤再発や出血の予防ができ、予後の改善も期待できるため有用な治療法と思われた。

(平成19年12月19日受理)

### Impact of Combination Partial Splenic Embolization and Endoscopic Variceal Ligation Therapy in Cirrhosis Patients with Esophageal Varices and Thrombocytopenia

Norikuni SHIBATA, Kenji OHMOTO, Naoko YOSHIOKA,  
Yasuyuki TOMIYAMA, Tomoya KAWASE, Seiko MORIMOTO,  
Koji YOSHIDA and Makoto KUBOKI

Purpose: We investigated the impact of different treatments on the prognosis of cirrhosis patients









Table 4. 食道静脈瘤の予後因子

検討項目	単変量解析 ( <i>P</i> value)	多変量解析 ( <i>P</i> value)	ハザード比 (95% CI)
年齢	0.87	—	—
男女比	0.86	—	—
肝炎ウイルス	0.32	—	—
肝癌合併	0.001	0.003	7.50 (2.08-21.33)
Child-Pugh分類	0.03	0.46	—
検査所見			
白血球数	0.89	—	—
赤血球数	0.03	0.23	—
総ビリルビン	0.59	—	—
ALT	0.48	—	—
アルブミン	0.04	0.55	—
プロトロンビン時間	0.18	—	—
アンモニア	0.15	—	—
治療			
予防EVL	0.14	—	—
緊急EVL	0.73	—	—
PSE + EVL	0.02	0.03	0.29 (0.11-0.69)

PSE, Partial splenic embolization ; EVL, Endoscopic variceal ligation

Table 5. 部分的脾動脈塞栓術後の変化

	PSE前	1年後	3年後	5年後
血小板数 ( $\times 10^4$ )	4.1 $\pm$ 0.8	11.2 $\pm$ 5.5***	10.1 $\pm$ 5.4***	9.3 $\pm$ 4.8***
血清Alb (g/dL)	3.0 $\pm$ 0.5	3.3 $\pm$ 0.4*	3.5 $\pm$ 0.6**	3.4 $\pm$ 0.6**
PT値 (%)	51 $\pm$ 15	64 $\pm$ 19**	68 $\pm$ 18***	65 $\pm$ 16***
Child-Pugh score	9.8 $\pm$ 2.8	8.6 $\pm$ 1.9*	6.7 $\pm$ 1.7**	7.9 $\pm$ 2.3**

\*  $p < 0.05$  ; \*\*  $p < 0.01$  ; \*\*\*  $p < 0.001$

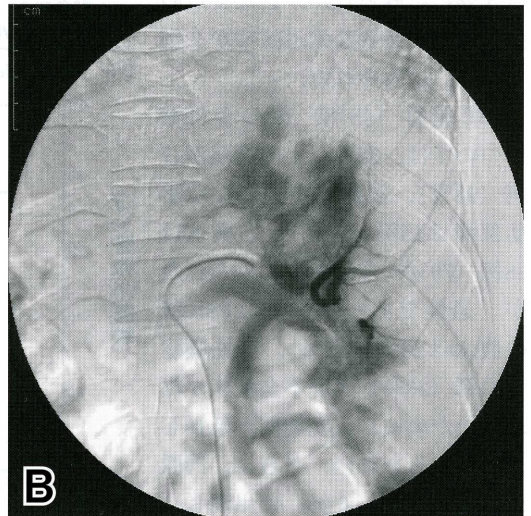
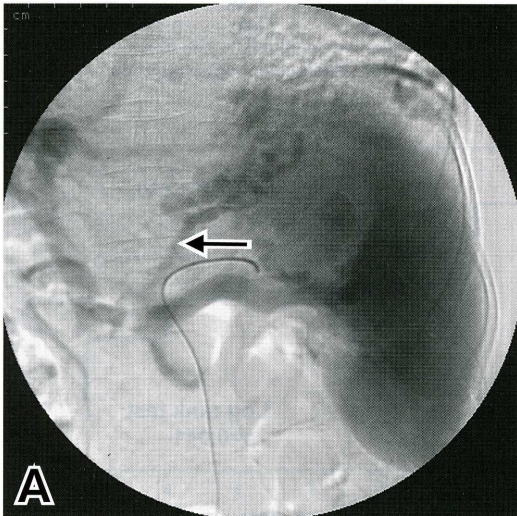


Fig. 4. 脾動脈造影の静脈相。A：治療前には左胃静脈（矢印）が描出された。B：部分的脾動脈塞栓術後には左胃静脈の血流低下がみられた。



ではあったが、新たな治療が必要となった患者もみられた。しかし、予後に影響を及ぼすような重篤な合併症はみられなかった。

V. PSE 後の変化

PSE の塞栓率については、PSE 施行約 2 週間後の造影 CT 検査にて評価した。今回の PSE 48 例の脾塞栓率は平均  $68 \pm 14\%$  であった。PSE 後の血小板数の変化および長期的な肝機能検査の変化を (Table 5) に示す。

血小板数については、PSE 直後より上昇し、1 ~ 5 年後でも有意な上昇が持続していた。Alb 値および PT 値については、PSE 1 年後に有意な上昇を認め、5 年後でも有意な上昇が続いていた。Child-Pugh score の変化をみると、PSE 1 年後には有意な低下がみられ、5 年後でも有意な改善を示していた。

脾動脈造影を 2 名以上で観察したところ、静脈相において、脾静脈から左胃静脈が遠肝性に描出されたものは 33 例 (69%) にみられた。これらの症例のうち、全例において PSE 後には左胃静脈の血流低下がみられた。

VI. 症例呈示

67 歳男性。23 歳の時に胃潰瘍のために輸血を受け、C 型肝炎 ~ 肝硬変と診断されていた。1998 年 9 月に食道静脈瘤破裂を来したため、緊急 EVL を施行し止血した。1999 年 8 月に食道静脈瘤の再発 (Li, F2, Cb, RC(++)) (CRS, RWM), TE(+)) を認めたが、血小板数  $3.6 \text{ 万} / \mu\text{l}$  のため、PSE 併用 EVL を施行することとなった。

脾動脈造影の静脈相にて、左胃静脈は遠肝性に描出された (Fig. 4A) が、PSE 後には左胃静脈の血流低下 (Fig. 4B) がみられた。CT 検査では脾塞栓率は 74% であった (Fig. 5)。

PSE 併用 EVL を施行後には、食道静脈瘤の再発はみられ

ていない。また、血小板数は  $10 \text{ 万} / \mu\text{l}$  程度で推移し、血清アルブミン値やプロトロンビン時間の改善がみられ、経過良好である (Fig. 6)。

考 察

食道静脈瘤破裂は肝硬変患者において重大な合併症であり、出血による二次性肝不全や大量出血では致死的となる<sup>1), 2), 26)</sup>。出血時にはバイタルサインが安定したならば緊急内視鏡検査を行い、直ちに内視鏡治療へと移行すべきである。一方、静脈瘤の待期・予防治療は多様化しており、患者の病態と門脈血行動態を把握したうえで最良の治療法を選択すべきであるのはいうまでもない。

内視鏡治療のうち EIS は、確実な止血効果

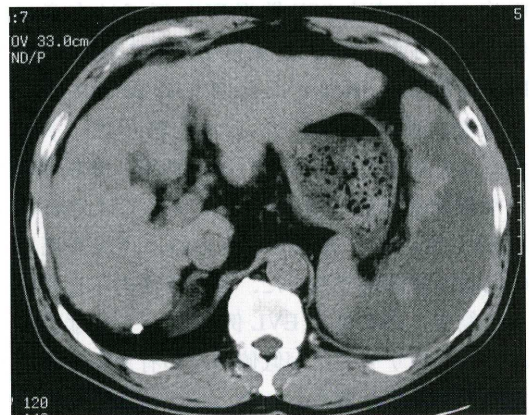


Fig. 5. 部分的脾動脈塞栓術後の CT 像。脾塞栓率 74%。

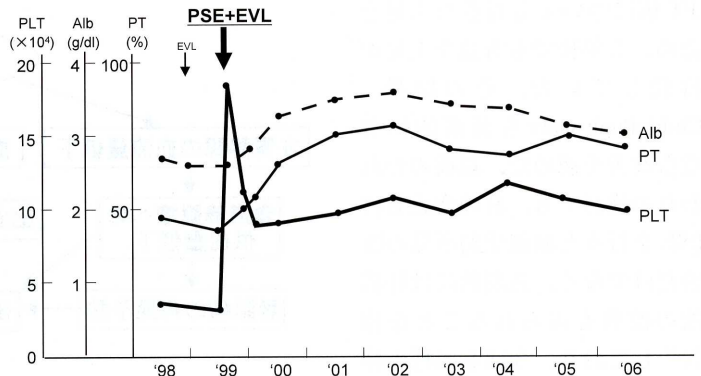


Fig. 6. 臨床経過

や再発率の低さから、静脈瘤の待期・予防治療として、しばしば用いられている。しかし、高度肝障害例や出血傾向の著明な場合にはEISは禁忌とされている<sup>26)</sup>。一方、EVLは、このようリスクのある症例に対しても比較的安全に施行できる<sup>16), 17)</sup>ことから、静脈瘤破裂の緊急止血時にはEVLにて止血処置が施行されることが多い。しかし、EVL後には静脈瘤の再発が高頻度にみられる<sup>18), 19)</sup>ため、EVLと他の治療法との併用が試みられている。今回、われわれは門脈圧亢進症のうち血小板数5万以下となった食道静脈瘤患者に対して、まずPSEを行い、血小板数が上昇した後にEVLを併用し、EVL単独治療例と比較した。

今回の治療後にも静脈瘤の再発は高頻度に見られたが、PSE併用EVL後の再発率はEVL単独治療と比較し有意に低率であった。また静脈瘤の出血率もPSE併用EVL例では有意に低率であった。さらに、累積生存率においては、PSE併用EVL例はEVL単独治療例と比較し有意な改善がみられた。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析を行った結果、静脈瘤再発や静脈瘤出血の危険因子についてはPSE併用EVL施行例に有意差がみられ、再発や出血の危険性は低値であった。また予後因子を検討した結果、PSE併用EVL例において有意差がみられ、ハザード比が低値のため有意な予後改善因子であると考えられた。

PSE後の変化については、今回の検討では血小板数の有意な上昇のほかに、Alb値およびPT値についても有意な上昇を認め、5年後でも有意な上昇が持続していた。その結果、Child-Pugh scoreも長期的に有意な改善を認めた。以前のわれわれの検討でも、肝硬変患者にPSEを行うと血液学的所見の改善だけでなく、長期的には肝機能の改善も得られることを報告<sup>24)</sup>しており、今回も同様の結果であった。PSE後の肝機能

改善の機序として、PSEにより脾静脈血流量が低下し、これに伴い腸間膜静脈血流量が増加し、腸管からの栄養豊富な血液の肝内への流入量が増加することにより、肝再生が促進されとの報告がある<sup>28)</sup>。またPSEによる脾臓からの肝再生抑制性因子の肝への流入の減少による効果を指摘する報告もみられる<sup>29)</sup>。われわれもPSE後には長期的に肝容積が有意に増加することを報告<sup>24)</sup>しており、これらの結果から肝機能とくに肝予備能の改善が得られるものと思われた。

脾動脈造影の静脈相において、左胃静脈が遠肝性に描出されたものは33例(69%)で、これらの症例はすべて、PSE後には左胃静脈の血流低下がみられた。遠肝性に左胃静脈の血流がみられることより、肝内・外における門脈系からの流出血管抵抗の増大、および脾腫に伴う脾動脈血流量増加など門脈系全体として流入血流量の増加によって門脈圧亢進が生じているものと考えられる。その結果、左胃静脈、後胃静脈、短胃静脈などの血流が逆行性遠肝性側副血路として発達し、静脈瘤発生の主要因となっているものと考えられている<sup>27)</sup>。こういう病態にPSEを行うと、脾動脈血流量が低下し、門脈系への流入血流量が低下し、左胃静脈の血流も低下するものと思われた。

PSEの効果をFigure 7にまとめた。すなわち、血小板数低下を伴った食道静脈瘤患者に対してPSEを行うと、左胃静脈の血流量が低下し、静脈瘤への供血量が低下し、静脈瘤の再発

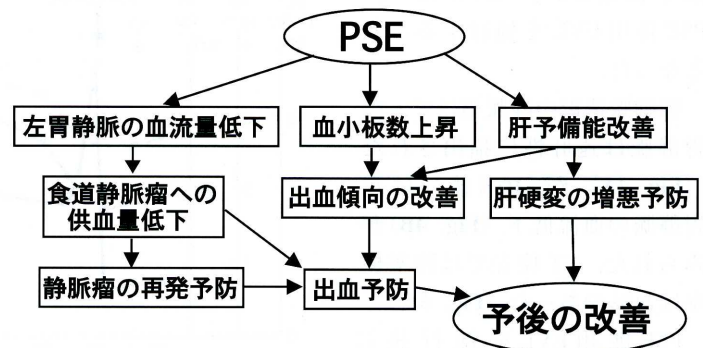


Fig. 7. 部分的脾動脈塞栓術 (PSE) による予後改善の機序について



や出血が予防される。また、PSE 後には血小板数上昇がみられ、出血傾向が改善され、静脈瘤の出血が予防される。一方、PSE 後には肝予備能の改善もみられ、肝硬変の増悪が予防される。これらの因子が複合的に関与して、PSE 併用 EVL 後には予後の改善が得られたものと考えられた。

## 結 語

血小板数低下を伴った食道静脈瘤患者に対する PSE 併用 EVL は、静脈瘤再発や出血の予防ができ、予後の改善も期待できるため有用な治療法と思われた。

## 文 献

- 1) Sherlock S, Dooley J : Diseases of the liver and biliary system. 11th ed. Oxford, Blackwell Science. 2002, pp 147 - 186
- 2) 豊永純：食道・胃静脈瘤。「内科学」(杉本恒明, 矢崎義雄総編集, 小俣政男, 水野美邦編). 第9版, 東京, 朝倉書店, 2007, pp813-818
- 3) Graham D, Smith JL : The course of patients after variceal hemorrhage. Gastroenterology 80 : 800-809, 1981
- 4) Silverstein FE, Gilbert DA, Tedesco FJ, et al : The national ASGE surveys on upper gastrointestinal bleeding. II. Clinical prognostic factors. Gastrointest Endosc 27 : 80-93, 1981
- 5) The Northern Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices : Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. N Engl J Med 319 : 983-989, 1988
- 6) Chalasani N, Imperiale TF, Ismail A, et al : Predictors of large esophageal varices in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol 94 : 3285-3291, 1999
- 7) Zaman A, Hapke R, Flora K, et al : Factors predicting the presence of esophageal or gastric varices in patients with advanced liver disease. Am J Gastroenterol 94 : 3292-3296, 1999
- 8) Rajvanshi PR, Kowdley KV : Prediction of varices in patients with cirrhosis. A high-stakes numbers game? J Clin Gastroenterol 34 : 4-5, 2002
- 9) Burroughs AK, Mezzanotte G, Phillips A, et al : Cirrhotics with variceal hemorrhage : the importance of the time interval between admission and the start of analysis for survival and rebleeding rates. Hepatology 9 : 801-807, 1989
- 10) D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J : Pharmacological treatment of portal hypertension : an evidence-based approach. Semin Liver Dis 19 : 475-505, 1999
- 11) Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, et al : Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. N Engl J Med 340 : 988-993, 1999
- 12) Aoki N, Kajiyama T, Beck R, et al : Decision analysis of prophylactic treatment for patient with high-risk esophageal varices. Gastrointest Endosc 52 : 707-714, 2000
- 13) 吉田智治, 重光俊範, 竹尾善文, 他 : 食道胃静脈瘤—内視鏡的治療。「門脈圧亢進症」(渡辺明治編). 東京, 新興医学出版社. 1998, pp 143-151
- 14) 豊永純, 中野良一, 於保和彦, 他 : 門脈圧亢進症—病態と治療, 非観血的治療. 肝胆脾 38 : 93-101, 1999
- 15) 小原勝敏 : 消化器疾患の内視鏡治療—最近の進歩—上部消化管出血, 食道・胃静脈瘤, 適応, 方法, 成績. 日本内科学会誌92 : 58-65, 2003
- 16) 山本学, 千葉井基泰, 鈴木博昭 : 内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL). 「食道・胃静脈瘤」(鈴木博昭監修, 豊永純, 幕内博康, 小原勝敏編). 東京, 日本メディカルセンター. 1996, pp 170-175
- 17) 西崎泰弘 : 食道静脈瘤結紮療法. 日本門脈圧亢進症学会雑誌12 : 258-263, 2006
- 18) Baroncini D, Milandri GL, Borione D, et al : A prospective randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the

- treatment of bleeding esophageal varices. *Endoscopy* 29 : 235-240, 1997
- 19) Hou MC, Lin HC, Lee FY, et al : Recurrence of esophageal varices following endoscopic treatment and its impact on rebleeding : comparison of sclerotherapy and ligation. *J Hepatol* 32 : 202-208, 2000
  - 20) Banares R, Albillos A, Rincon D, et al : Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding : a meta-analysis. *Hepatology* 35 : 609-15, 2002
  - 21) Hou MC, Chen WC, Lin HC, et al : A new "sandwich" method of combined endoscopic variceal ligation and sclerotherapy versus ligation alone in the treatment of esophageal variceal bleeding : a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 53 : 572-578, 2001
  - 22) Taniai N, Onda M, Tajiri T, et al : Combined endoscopic and radiologic intervention to treat esophageal varices. *Hepatogastroenterology* 49 : 984-988, 2002
  - 23) Spigos DG, Jonasson O, Mozes M, et al : Partial splenic embolization in the treatment of hypersplenism. *Am J Roentgenol* 132 : 777-782, 1979
  - 24) Ohmoto K, Iguchi Y, Miyake I, et al : Long-term evaluation of partial splenic embolization for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma accompanied by hypersplenism. *Hepatology Res* 11 : 73-83, 1998
  - 25) 内視鏡検査。「門脈圧亢進症取り扱い規約」(門脈圧亢進症食道静脈瘤学会編). 第1版, 東京, 金原出版, 1996, pp 58-71
  - 26) 小原勝敏. 特殊な治療: 食道・胃静脈瘤に対する内視鏡治療. 「肝硬変」(沖田極編). 大阪, 最新医学社, 2007, pp 135-144
  - 27) 青木春夫, 蓮見昭武, 菅谷宏. 左胃静脈の血流動態. 「食道・胃静脈瘤の病態と治療」(青木春夫, 小林迪夫編). 第1版, 東京, 医学書院, 1996, pp 30-38
  - 28) Hirai K, Kawazoe Y, Yamashita K, et al : Transcatheter partial splenic arterial embolization in patients with hypersplenism : a clinical evaluation as supporting therapy for hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 33 : 105-108, 1986
  - 29) Ohira M, Umeyama K, Taniura M, et al : An experimental study of a splenic inhibitory factor influencing hepatic regeneration. *Surg Gynecol Obstet* 164 : 438-444, 1987