

DISCUSSION

IN THE PRESENT study, we found a marked difference in the pharmacokinetics of CDDP and MPT, with a total plasma platinum concentration approximately 100-fold higher in the CDDP group than in the MPT group, while the total platinum concentrations of the MPT group were gradually increased for at least 7 days after the treatment. In this study, we measured both total and free plasma platinum concentrations in the CDDP group. Plasma protein-bound platinum suppresses methionine uptake at the cell membrane level and inhibits DNA synthesis indirectly. In contrast, free platinum inhibits DNA synthesis more strongly and directly than protein-bound platinum, by forming a coordinate bond with guanine. Therefore, the antitumor effect of CDDP is thought to depend on free platinum concentration.^{15,16}

The platinum concentrations of the ablated liver areas in both groups and the surrounding liver in the CDDP group were diminished over time. By contrast, the platinum concentrations of the surrounding liver in the MPT group were increased with time. Although the majority of platinum collected in the ablated liver was released into the systemic circulation, MPT was superior to CDDP in terms of tissue stagnation and showed a more sustained release than CDDP. These pharmacokinetic differences may be due to the characteristic chemical structure of MPT, which possesses a myristate structure as a long lipophilic side-chain.

In the clinical setting, the efficacy of hepatic arterial infusion with CDDP before radical local treatment¹⁷ and the short-term antitumor effects of TACE with CDDP¹⁸ have been reported. Our experimental results of plasma platinum concentrations suggest that CDDP, a hydrophilic agent, has a strong antitumor effect for a short period. On the other hand, MPT has greater stability and a longer sustained release of active platinum compounds that bind to nuclear DNA when compared with CDDP suspended in lipiodol.⁹ Although Watanabe *et al.* demonstrated pharmacokinetic differences between MPT and CDDP in tumor-bearing rabbits, no plasma platinum was detected at any recovery time-points in that study.¹⁹ By contrast, using ICP-AES we found that the plasma platinum concentration of the MPT-treated group was gradually increased over time in the ng range. Moreover, our results in liver tissue suggest that the elevated platinum concentration in peripheral blood reflects the elevated platinum concentration in liver tissue surrounding ablated areas, through the reduction of platinum concentration in ablated areas.

Yasui *et al.* previously assessed platinum concentrations and platinum-DNA adduct levels after TACE with MPT in human HCC.²⁰ However, we did not measure platinum-DNA adduct levels because of our animal study using normal porcine liver.

The size, differentiation and gross type of HCC have been suggested to be associated with the presence of intrahepatic recurrence.^{21,22} In the clinical setting, locoregional therapy such as RF ablation and TACE may not control the intrahepatic metastasis surrounding the main lesion. Our experimental results indicate that RF ablation combined with chemolipiodolization using MPT may be able to regulate intrahepatic metastasis adjacent to the tumor by the platinum stagnation. Furthermore, Yamanaka *et al.* reported that MPT can expand the ablative zone at chemolipiodolization with RF ablation because of its viscosity.²³ Overall, based on these experimental data, MPT may be an advantageous drug at chemolipiodolization with RF ablation.

Our study has several limitations. The experiments were restricted to the normal porcine liver, and did not include a cirrhotic liver or normal liver with a tumor. Further, there may be differences in sensitivity to CDDP and MPT between the porcine liver and human liver. As the chemotherapeutic effect of CDDP is preserved by heating,¹² the unimpaired effect of RF ablation could not be verified. Despite these limitations, however, our study provides new data related to selection of platinum agents at RF ablation combined with chemoembolization.

In conclusion, the present study provides evidence of a marked difference in pharmacokinetics between the use of CDDP and MPT. MPT appears to be a suitable chemotherapeutic agent to stagnate platinum in the surrounding liver for RF ablation combined with chemolipiodolization.

REFERENCES

- 1 Okuda K, Ohtsuki T, Obata H *et al.* Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918–28.
- 2 Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226: 441–51.
- 3 Kagawa T, Koizumi J, Kojima S *et al.* Transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma: comparison with surgical resection. *Cancer* 2010; 116: 3638–44.
- 4 Morimoto M, Numata K, Kondou M, Nozaki A, Morita S, Tanaka K. Midterm outcomes in patients with

- intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2010; **116**: 5452–60.
- 5 Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS *et al.* Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013; **31**: 426–32.
 - 6 Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H *et al.* Early stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008; **247**: 260–6.
 - 7 Yamanaka T, Yamakado K, Takaki H *et al.* Ablative zone size created by radiofrequency ablation with and without chemoembolization in small hepatocellular carcinoma. *Jpn J Radiol* 2012; **30**: 553–9.
 - 8 Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J *et al.* Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. *Radiology* 1993; **188**: 79–83.
 - 9 Kishimoto S, Noguchi T, Yamaoka T, Fukushima S, Takeuchi Y. Antitumor effects of a novel lipophilic platinum complex (SM-11355) against a slowly-growing rat hepatic tumor after intra-hepatic arterial administration. *Biol Pharm Bull* 2000; **23**: 344–8.
 - 10 Kishimoto S, Noguchi T, Yamaoka T, Fukushima S, Takeuchi Y. In vitro release of SM-11355, cis[[(1R, 2R) -1, 2, -cyclohexanediamin-N, N'] bis (myristato)] platinum(II) suspended in lipiodol. *Biol Pharm Bull* 2000; **23**: 637–40.
 - 11 Okusaka T, Kasugai H, Ishii H *et al.* A randomized phase II trial of intra-arterial chemotherapy using SM-11355 (Miriplatin) for hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs* 2012; **30**: 2015–25.
 - 12 Shibata J, Fujiyama S, Sato T, Kishimoto S, Fukushima S, Nakano M. Hepatic arterial injection chemotherapy with cisplatin suspended in an oily lymphographic agent for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1989; **64**: 1586–94.
 - 13 Yamashita Y, Taketomi A, Itoh S *et al.* Phase I/II study of the lipiodolization using DDP-H(CDDP powder; IA-call®) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; **65**: 301–7.
 - 14 Gibby WA, Gibby KA, Gibby WA. Comparison of Gd (DTPA-BMA) (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Invest Radiol* 2004; **39**: 138–42.
 - 15 Takahashi K, Seki T, Nishikawa K *et al.* Antitumor activity and toxicity of serum protein-bound platinum formed from cisplatin. *Jpn J Cancer Res* 1985; **76**: 68–74.
 - 16 Daley-Yates PT, McBrien DCH. Cisplatin metabolites in plasma, a study of their pharmacokinetics and importance in the nephrotoxic and antitumor activity of cisplatin. *Biochem Pharmacol* 1984; **33**: 3063–70.
 - 17 Ishikawa T, Higuchi K, Kubota T *et al.* Prevention of intrahepatic distant recurrence by transcatheter arterial infusion chemotherapy with platinum agents for stage I/II hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011; **117**: 4018–25.
 - 18 Ueda T, Murata S, Yasui D, Mine T, Kumita S. Comparison of the antitumor efficacy of transcatheter arterial chemoembolization with a miriplatin-iodized oil suspension and a cisplatin-iodized oil suspension for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2013; **43**: 1071–7.
 - 19 Watanabe S, Nitta N, Ohta S *et al.* Comparison of the anti-tumor effects of two platinum agents (miriplatin and fine-powder cisplatin). *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; **35**: 399–405.
 - 20 Yasui K, Takashima H, Miyagawa M *et al.* Selective accumulation of platinum and formation of platinum-DNA adducts in hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization with miriplatin. *Hepatol Res* 2013; **43**: 1093–9.
 - 21 Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatol Res* 2003; **226**: 142–7.
 - 22 Sasaki A, Kai S, Iwashita Y, Hirano S, Ohta M, Kitano S. Microsatellite distribution and indication for locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005; **103**: 299–306.
 - 23 Yamanaka T, Takaki H, Nakatsuka A *et al.* Radiofrequency ablation after arterial injection of Miriplatin-iodized oil suspension into swine liver: ablative zone size and tissue platinum concentration. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; [Epub ahead of print].

食道・胃静脈瘤治療への内科的アプローチ

林 量司¹⁾ 國分 茂博²⁾ 浅野 朗¹⁾ 山科 俊平³⁾
川邊 正人²⁾ 宮崎 招久²⁾ 渡辺 純夫³⁾ 松川 正明⁴⁾

要 旨

肝硬変に伴う上部消化管出血には、Mallory-Weiss症候群、AGML、Dieulafoy潰瘍など多々あるが、その背景にある門脈圧亢進症を強く反映するのは門脈圧亢進症性胃症（PHG）と食道胃静脈瘤である。特に後者は、肝硬変に伴う腹水、脳症、黄疸などの合併症のなかで最も臨床的な緊急性が高い。その際にはまずVital Signを安定させ、緊急内視鏡による食道・胃静脈瘤破裂部位の同定が必要である。本邦では食道静脈瘤に緊急治療としては内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL）、待機/予防的には内視鏡的硬化療法（EIS）が確立されており、今後両者の利点を生かせるEISLが増えるであろう。一方胃静脈瘤破裂に対しては、今回薬事承認となったヒストアクリルによるEIS、孤立性胃静脈瘤の待機・予防に対しては2014夏より、厚労科研推進事業により医師主導治験が開始されるバルーン下逆行性経静脈的塞栓術（BRTO）が、本邦から海外へ発信されつつある。

〔日内会誌 103：1187～1194, 2014〕

Key words 門脈圧亢進症, 肝硬変症, 食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準, 内視鏡治療, 薬物療法, EIS vs EVL, ヒストアクリル, BRTO

はじめに

食道・胃静脈瘤は主に肝硬変に伴う門脈圧亢進症の重篤な合併症の一つである。門脈圧亢進症とは門脈系血管のいずれかの部位の閉塞によって門脈圧が上昇した状態であり、食道静脈瘤以外にも脾腫や腹水・脳症などを呈する。門脈・大循環系の側副血行路が消化管壁におよび形成

される病態が消化管静脈瘤であり、その主たる食道・胃静脈瘤の診断はCTではなく上部消化管内視鏡で確定診断に至る。食道・胃以外の静脈瘤は異所性静脈瘤とも呼ばれる。

食道・胃静脈瘤に言及すると、一度消化管壁の破綻すなわち出血を来せば生命予後に大きな影響を及ぼすとされ、Graham¹⁾らは急性出血した際の死亡率は25～65%と報告し、出血例では病態を十分に把握した後の迅速な診断・治療が

1) 医療財団法人荻窪病院消化器内科, 2) 順天堂大学附属練馬病院消化器内科, 3) 順天堂大学順天堂医院消化器内科, 4) 昭和大学江東豊洲病院消化器センター

The Cutting-edge of Medicine ; Approach to medical treatment of esophago-gastric varices.

Ryoji Hayashi¹⁾, Shigehiro Kokubu²⁾, Akira Asano¹⁾, Shunpei Yamashina³⁾, Masato Kawabe²⁾, Akihisa Miyazaki²⁾, Sumio Watanabe³⁾ and Masaaki Matsukawa⁴⁾ : ¹⁾Department of Gastroenterology, Ogikubo Hospital, Japan, ²⁾Department of Gastroenterology, Juntendo University Nerima Hospital, Japan, ³⁾Department of Gastroenterology, Juntendo University School of Medicine, Japan and ⁴⁾Digestive Disease Center, Showa University Koto Toyosu Hospital, Japan.

望まれ、それが予後に大きな影響を与えるもの
と考える。本稿では、食道・胃静脈瘤破裂の際
の病態・治療管理、その後の待機・予防的治療
について述べる。

1. 吐血（上部消化管出血）への対応

肝硬変で吐血をきたす疾患としては静脈瘤の
破裂以外にも食道、胃、十二指腸でさまざまな
疾患がある（表1）。従って吐血をきたす疾患に
対しては全例、緊急の内視鏡での原因精査の適
応となると考えてよい。そのため可能なら内視
鏡診断に引き続き、その処置も可能な内視鏡専
門医のいる施設での治療が望ましく、特に後述
する胃静脈瘤破裂の緊急治療において今回薬事
承認されたヒストアクリルに関しては厚労省よ
り使用可能施設限定の通達もあり、そのような
環境にない場合には緊急搬送を考慮する必要が
ある。

吐血患者が搬送された際には可能な限りの病
歴・症状の聴取と身体所見の評価を行い、疾患
を鑑別する。基礎疾患、出血歴、服薬歴、飲酒
歴の有無に加え、実際の吐物を観察し新鮮血か
黒色吐物なのかの確認も必要である。

また、吐血に直面した際は、緊急内視鏡の前
段階での対処が非常に重要である。意識レベル・
血圧・脈拍を始めとするVital Signやショック5
徴とされる蒼白、虚脱、冷汗、脈拍触知不能、
呼吸不全などに留意し、速やかな血管確保、十
分な補液、輸血などから循環動態の安定に努め
る。内視鏡治療はショック状態から回復した状
態で行われる事が望ましく、患者の状態や危険
性を把握するために、出血性ショックの重症
度評価やショック指数などを有用に活用する²⁾
ことが推奨される。

表 1. 吐血をきたす原因疾患

・食道胃静脈瘤	・Dieulafoy潰瘍
・Mallory-Weiss症候群	・AGML
・食道炎	・悪性リンパ腫
・食道潰瘍	・GIST
・食道癌	・十二指腸潰瘍
・胃潰瘍	・十二指腸癌
・胃癌	

2. 食道・胃静脈瘤破裂を来す疾患（門脈 圧亢進症）

肝硬変を伴うものが最も多い。慢性肝疾患の
既往ある患者が吐血・下血している際には静脈
瘤破裂を第一に考えて対応する。また、既往が
不明であった場合においても黄疸・腹水・手背
紅斑の有無やアルコール量など可能な限りの情
報を聴取し診断に繋げる必要がある。

食道胃静脈瘤破裂を引き起こす他疾患として
は、肝細胞癌の門脈浸潤、原発性胆汁性肝硬変
(PBC)、原発性硬化性胆管炎(PSC)、自己免疫
性肝炎(AIH)、に加え、肝機能がほぼ正常を示
す特発性門脈圧亢進症(IPH=旧バンチ症候群)、
Budd-Chiari症候群などの門脈血行異常症や、脾
炎、膵臓がんなどによる左側門脈圧亢進症があ
げられる³⁾。

3. 食道・胃静脈瘤の発生と病態：疾患概 念

門脈は、腹腔内臓器からの静脈血が合流して
形成された血管幹であり、肝内で門脈分枝・動
脈枝が類洞へ流入、肝静脈へ流出経路に至る。
門脈圧の上昇は、この流入・流出経路のどこか
で異常が起こる事で発生する。即ち、経路の血
管抵抗や流入血流量の増加で門脈がうっ滞をお
こし、その結果門脈圧が上昇する。その後本来
の門脈系分枝が逆流を来し、側副血行路出現、

表 2. 食道・胃静脈瘤内視鏡所見記載基準（『門脈圧亢進症取扱い規約』第3版）

	Esophageal varices [EV]	Gastric varices [GV]
Location [L] 占拠部位	Ls：上部食道superiorまで認められる静脈瘤 Lm：中部食道midiumまで認められる静脈瘤 Li：下部食道inferiorにのみ限局した静脈瘤	Lg-c：噴門部に限局する静脈瘤 Lg-cf：噴門部から穹窿部に連なる静脈瘤 Lg-f：穹窿部に限局する静脈瘤
Form [F] 形態	F0：治療後に静脈瘤が認められなくなったもの F1：直線的で比較的細い静脈瘤 F2：連珠状の中等度の静脈瘤 F3：結節上あるいは腫瘤状の太い静脈瘤	
Color [C] 基本色調	Cw：白色静脈瘤 white varices Cb：青色静脈瘤 blue varixces	
Red color sign [RC] 発赤所見	ミミズ腫れ red wale marking [RWM] チェリーレッドスポット Cherry Red Spot [CRS] 血マメ hematocystic spot [HCS] RCO 発赤がまったく認められないもの RC1 限局性に少数認められるもの RC2：1 と 3 の間 RC：全周性に多数認められる	RCO RC1
出血所見 Bleeding sign	gushing bleeding 湧出性出血 spurting bleeding 噴出性出血 oozing bleeding 滲み出る出血 red plug 赤色栓 white plug 白色栓	
粘膜所見 Mucosal finding	びらん Erosion [E], 潰瘍 ulcer [UI], 癒痕 scar [S]	

腹水，脾腫などさまざまな病態を引き起こすことが知られている。

食道・胃静脈瘤は主に供血路となる左胃静脈，短胃静脈，後胃静脈の門脈圧上昇に伴う逆流現象によって起こる。

静脈瘤の発生については門脈圧が，ある閾値を越えると発生することは知られている。その値は 12 mmHg 以上と言われ，経頸静脈的肝内門脈-肝静脈短絡術 (TIPS) での治療指標でもあるが，静脈瘤の大きさと門脈圧との間に相関はないとされている。

4. 内視鏡治療

1) 内視鏡所見の記載基準

1980 年に日本門脈圧亢進症研究会が食道静脈

瘤内視鏡所見記載基準を発表したのが始まりとされ，現在は 2013 年に日本門脈圧亢進症学会から発刊された『門脈圧亢進症取扱い規約』第 3 版⁴⁾の食道・胃静脈瘤記載項目が最新（表 2）となる。

2) 内視鏡的治療の適応と禁忌

食道・胃静脈瘤に対する予防的治療の適応に関しては，上記を踏まえ日本消化器内視鏡学会における消化器内視鏡ガイドラインで記載されている。具体的には F2 以上，または F 因子と関係なく Red color sign 陽性の静脈瘤とされている。つまり形態 (F) が大きいもの，あるいは発赤 (RC) が強ければ治療適応とされている。さらに色調に関しても青色 (Cb) 静脈瘤が随伴する所見として重要とされている⁵⁾。

禁忌としては，EIS (endoscopic injection scler-

rotherapy) に関し, 高度肝障害 (Child-Pugh C, T-bil4 以上), 低Alb血症 (2.5 mg/dl以下), 血小板減少 (2 万/ μ l以下), 大量腹水, 肝性脳症 重度, 腎障害 重度, DIC などである. このような 症例では, 無理にEISを選択せずEVL (endoscopic variceal ligation) や時に薬物治療など, 肝機能 への影響がより少ない治療で対処する.

5. 食道胃噴門部静脈瘤に対する治療法

現在食道・胃静脈瘤破裂に対する緊急の止血 術及び待機・予防的治療法にはさまざまな治療 法が確立している. 以下に主たる治療法を簡潔 に記す.

1) バルーンタンポナーデ法

Sengstaken-Blakemore tube緊急止血として は, 一時止血率は 80% であり, 良好であるが, 3 日間以上の留置は, 食道潰瘍の発生を促すため, この間に待機的治療を要する.

2) 内視鏡的治療

EIS (endoscopic injection sclerotherapy)

EVL (endoscopic variceal ligation)

EISL (endoscopic injection sclerotherapy with ligation)

(1) EISの利点と欠点

静脈瘤治療の緊急・待機予防的治療の双方を 担うEISとEVLそれぞれの治療の利点・欠点⁶⁾を 以下に示す.

(利点)

①硬化剤 (5%EO) の血管内への注入に伴い, 血管内皮細胞の障害を引き起こし, 供血路の血 栓化を促す. それに伴い静脈瘤の根治が期待で きる.

②静脈瘤硬化療法中穿刺後の造影検査 (EVIS) においては静脈瘤の最も精密な血行動態を把握 することが可能である.

③治療効果の持続は, EVL (6 カ月) の倍であ る 1 年間持続する.

(欠点)

①穿刺・治療に熟練を要する. 即ち, 血管内 穿刺確認後も硬化剤の注入量・注入範囲の決定 に経験を要する.

②治療回数がEVLと比較しても多く, 入院期 間も長くなる傾向がある.

③透視室での治療が必要であり, 緊急の対応 には人員を要する.

④硬化剤の血管内注入に伴う多臓器障害を起 こす可能性がある.

(2) EVLについて

(利点)

①安全・簡便な手技とされ緊急の止血術にお いても内視鏡医の技量にあまり左右されないと 言われている.

②内視鏡室で施行可能であり, 人員もあまり 必要とはされない.

③臓器障害の可能性が低い治療法である.

④短期的治療に適している.

(欠点)

①根治性に関してはEISよりも劣ると言った見 解が多い.

②初回治療には優れてはいるが, 加療後の再 出血症例に関しては直接止血部位や標的部位に ligationできないことがある.

③Overtube挿入下操作は有用だが, 苦痛を伴 うことや稀な穿孔もある.

④効果の持続には乏しく, 短期再発 (6 カ月以 内) が 50% 認められる.

(3) EISL (内視鏡的硬化療法結紮術併用療法) について

EISLは血管内注入したEISの抜針時同時に穿刺 静脈瘤部にEVLを施す治療法であり西川らによっ て⁷⁾報告された. EISLは結紮による肉眼的な治療 効果のみならず, EISによる供血路の血栓化効果を 併せ持つため良好な治療経過が各施設から報告 されている. 具体的には, 静脈瘤の穿刺・治療 回数の短縮, 検査時間の減少などが報告され当

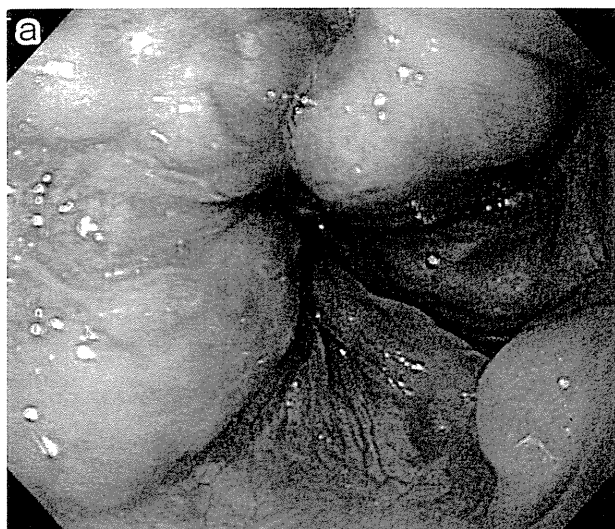


図 1a. Esophageal Varix (Lm F3 Cb RC2)

院でのEISLでも同様の結果が示されている。実際の症例についてその一例を呈示する。

〔症例呈示：EISL症例〕

56歳 男性。

肝硬変症 (HBV (+)), Child-Pugh Class B 腹部膨満感にて来院。血液検査, MD-CT, 超音波にて肝硬変に伴う腹水で入院となった。肝細胞癌の合併なし。上部消化管内視鏡を行ったところで食道下部にF3 CbRc (+)の静脈瘤を認めた。腹水治療がほぼ終了した時点でそのまま静脈瘤治療へと移行した。静脈瘤の初回治療であるため、治療方法にはEISLを選択した。

既知のEISと同様に静脈瘤に対して穿刺後に5%EOを注入, LGVの描出を確認しながら緩徐に時間差注入を行い十分に5%EOが停滞したことを確認し, その直後に穿刺部にEVLをかけて終了した。その後のX線透視下に5%EOの停滞が図られていることが視認された。翌週に同様の治療を施し, 地固め療法を併用して治療を終了している。2カ月後の上部消化管内視鏡において静脈瘤の消失を確認, その後再発は認めていない (図 1)。

3) 薬物療法

Vasopressin, Propranolol, Nitroglycerin, An-

giotensin II Receptor Blocade (ARB), Somatostatin, Sorafenib

本邦では, 従来直達術や内視鏡治療など局所治療が静脈瘤に対するアプローチであったが, 欧米では以前から薬物療法など減圧を図る方法が主体であった。

(1) Vasopressin

内臓血管の収縮をはかり門脈への流入量を減少され門脈圧を下げる治療法である。Vasopressin (ピトレスシン)は下垂体後葉の抗利尿ホルモンであり静脈内持続投与を行うことによりHepatic Venous Pressure Gradient (HPVG)を30%低下させることが知られている。

(2) Propranolol (β -blocker)

静脈瘤治療後の再発, 再出血予防で用いられ, 近年保険適応ともなり内服での治療としては欧米ではfirst choiceとなっている薬剤である。末梢動脈圧を25%以上上げる必要があり, 血圧低下傾向のあるChild-Pugh B-C例には不向きであると報告されている。

(3) Nitroglycerin, Ca-blocker

門脈系血管の拡張作用により門脈圧を下げていく治療法であり, 簡便ではあるが治療効果に関しては上記ほど認められない傾向にある。

(4) Angiotensin II Receptor Blocade (ARB)

ARBは1999年にSchneiderらにより⁸⁾, losartan投与でHepatic Venous Pressure Gradient (HPVG)を平均44%改善, さらに末梢動脈圧はほとんど下げないと報告され注目された。他にも肝線維化の抑制の報告もあり, ARBは肝硬変の進展阻止に寄与する可能性があると期待される薬剤となっている。

(5) Somatostatin (Octreotid)

腸間膜静脈血流の減少など内臓血管拡張作用を有するグルカゴンの分泌を抑制し, 皮下注で投与可能であり欧米を中心に急性静脈瘤破裂の止血に有用であると報告されているが, 本邦での臨床経験は多くない。

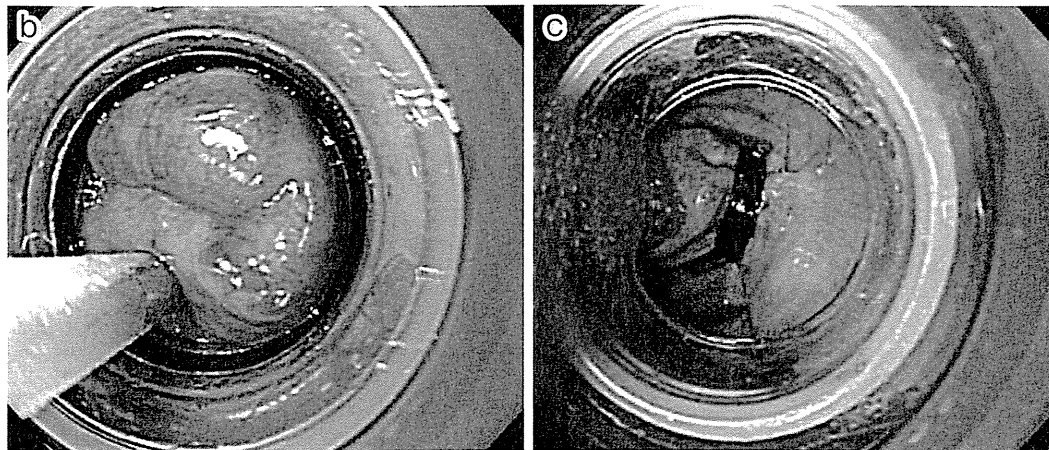


図 1b, c. EISL実際の内視鏡画像

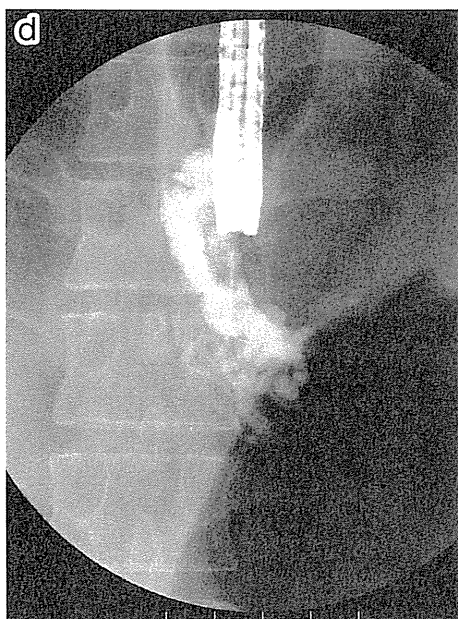


図 1d. 実際の透視下画像：内視鏡的静脈瘤造影

(6) Sorafenib

上記以外のその他として進行肝細胞癌の分子標的治療薬として注目されているSorafenib (血管新生阻害剤：Nexabar[®])が門脈圧を低下させるという報告がされており、今後肝癌に随伴する肝硬変に対しても、Benefitがあるか、予後延長に寄与する因子として介在しているか否かにつき更なる検討がなされていくであろう。

6. 胃静脈瘤破裂の緊急止血法と孤立性胃静脈瘤治療

胃静脈瘤には、内視鏡的・血行動態的にも大きく異なり、治療法まで異なる二種類の静脈瘤があることを理解する必要がある。食道静脈瘤に連なる胃噴門部静脈瘤(Lg-c)と食道静脈瘤をほぼ伴わない孤立性胃静脈瘤(Lg-f)の二種類である。

その緊急破裂時は両者とも内視鏡下にCyanoacrylate系薬剤であるヒストアクリル(NBCA)(図2, 3)もしくはアロンアルファ(ECA)を注入する硬化療法による止血法が本邦でのコンセンサスを得られており、ほぼ標準治療となっている。このヒストアリルは本年6月によろやく薬事承認が得られ、今後3年間での市販後調査の結果により、保険適用となる見込みである。

待機予防的治療としては、前者は供血路塞栓が可能でEISが、後者はIVRにより胃-腎シャントからの排血路塞栓が可能であるBRTO(バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術)が必要である。

このBRTO(図4)も保険適応としては未承認であり、2014春から厚労科研治験推進事業の一環として、有効性・安全性に関する多施設前向き試験が開始され、その2年後に胃静脈瘤に対

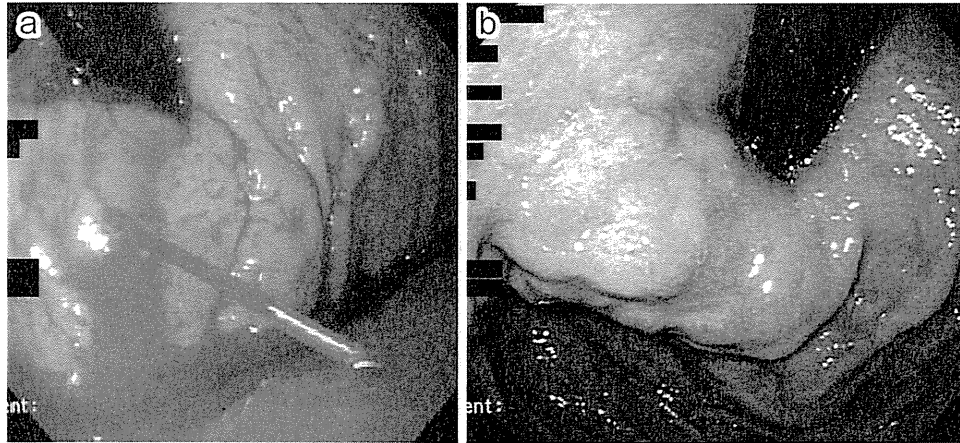


図 2

- a. 胃噴門穹窿部静脈瘤破裂 (Lg-cf, F3, Spurting Bleeding) : ヒストアクリル (NBCA) 注入により止血
- b. ヒストアクリル注入止血 5 日後内視鏡所見



図 3a. 胃穹窿部静脈瘤出血 (Lg-f, F3, RC1) に対する待機的硬化療法 (ヒストアクリル注入直後内視鏡所見)

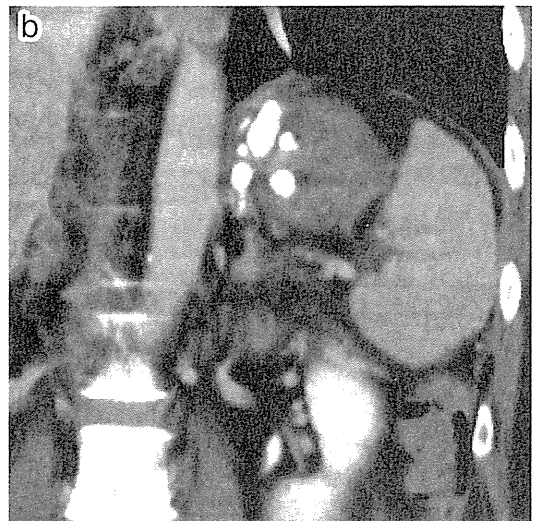


図 3b. CA-EIS後Coronal CT-胃腎シャント内にLPD貯留

するモノエタノールアミノオレイトの薬事申請・承認, BRTOの保険適応へと辿る道標ができつつある。

おわりに

食道・胃静脈瘤破裂に対しての症状・診断・

治療までの経過について解説した。治療前の検査に関してはMRAやMDCT・超音波内視鏡などのモダリティを併用して診断する手法が進みつつある^{9,10)}。

緊急治療に対しては、vital signの確認を重視し、まずは血行動態安定に努めその上で、内視鏡的治療に備えることが肝要である。治療法に関しては通常内視鏡を基準にし、先にのべたモ

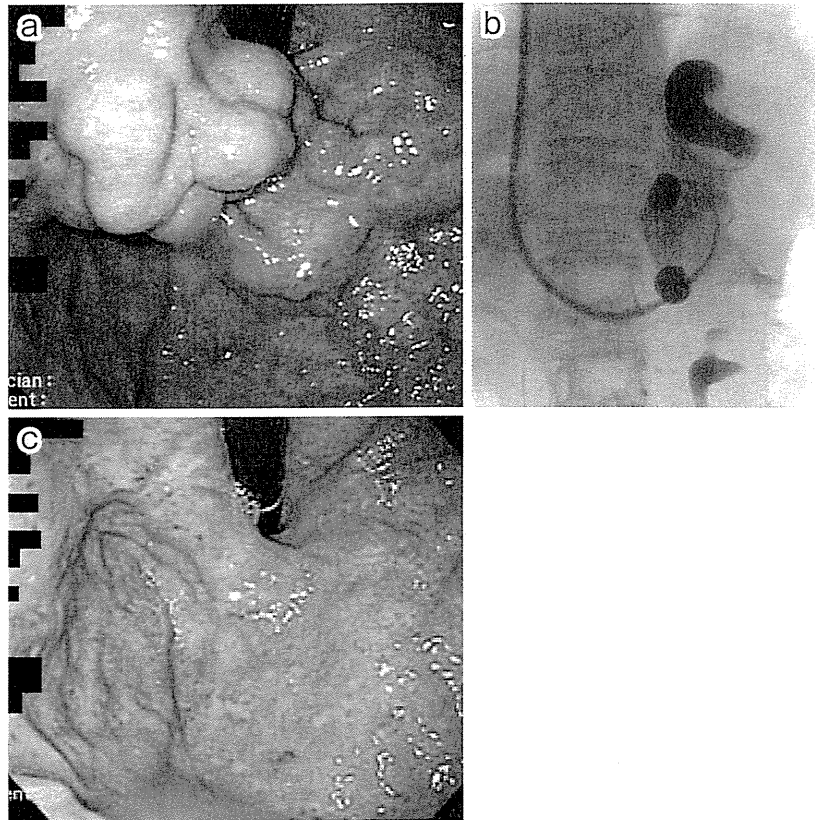


図 4. 孤立性胃静脈瘤に対するBRTO

- a. BRTO前内視鏡所見
- b. BRTO：ダブルバルーンカテーテル及びFoamによるバルーン下逆行性胃静脈瘤塞栓術BRTO-施行
- c. BRTO 3 カ月後内視鏡所見：胃静脈瘤消失

ダリティを駆使して門脈血行動態を考慮の上で選択することが今後の静脈瘤治療には必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Smith JL, Graham DY: Survival analysis of variceal hemorrhage: does it matter when the meter is started?. *Hepatology* 8 (1): 193-195, 1988.
- 2) 柴 忠明：出血性ショック. *消化器外科* 25: 605-609, 2002.
- 3) 加藤元嗣：吐血・下血, *消化器疾患最新の治療 2007-2008*. 菅野健太郎, 他編. 南江堂, 東京, 2007, 63-67.
- 4) 日本門脈圧亢進症学会編：IV. 内視鏡検査, *食道胃静脈瘤, 門脈圧亢進症取扱い規約*. 第3版, 2013, 37-39.
- 5) 小原勝敏, 他：食道・胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン. *日本消化器内視鏡学会監修*. 第3版, 医学書院, 東京, 2006, 215-233.
- 6) 中村真一, 他：内視鏡硬化療法 (EIS) と内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL) の到達点. *日本門脈圧亢進症学会雑誌* 15: 272-280, 2009.
- 7) Nishikawa Y, et al: Simultaneous combination of endoscopic sclerotherapy and endoscopic ligation for esophageal varices. *Gastrointest Endosc* 42: 358-360, 1995.
- 8) Schneider AW, et al: Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* 29: 334-339, 1999.
- 9) Matsumoto A, et al: Three-dimensional portography using multislice helical CT is clinically useful for management of gastric fundic varices. *AJR* 176: 899-905, 2001.
- 10) 高木忠之, 他：超音波内視鏡 (EUS) による胃静脈瘤局所の血行動態の解析と治療への応用. *日本門脈圧亢進症学会雑誌* 8: 123-127, 2002.

V. その他

厚生労働科学研究委託事業
難治性疾患等克服研究事業

門脈血行異常症に関する調査研究 (H26 - 委託 (難) - 一般 - 079)

平成26年度第1回班会議

班 長 鹿 毛 政 義

日時：平成26年11月14日(金) 10:00～18:25

場所：エルガーラホール 7F 多目的ホール

〒810-0001 福岡県福岡市中央区天神1-4-2

プログラム

開会の辞 (10:00 ~ 10:05)

班長 鹿毛 政義

鹿毛班 午前の部 (10:05 ~ 12:17)

病因・病態 I

司会：鹿毛 政義

1. 門脈圧亢進症における代謝障害と血行動態 (10:05 ~ 10:17)

石川 剛、坂井田 功
山口大学大学院医学系研究科 消化器病態内科学

2. 生体肝移植における門脈血流調節の意義 (10:17 ~ 10:29)

石崎 陽一、内藤 滋俊、川崎 誠治
順天堂大学医学部 肝胆膵外科

3. 脾臓の病理からみた門脈血行異常症 (10:29 ~ 10:41)

近藤 礼一郎^{1,2,3}、鹿毛 政義^{2,3}、秋葉 純¹、谷川 健²、内藤 嘉紀¹、
草野 弘宣¹、中山 正道¹、河原 明彦²、山口 知彦²、矢野 博久¹
久留米大学医学部 病理学講座¹、久留米大学病院 病理診断科・病理部²
久留米大学病院 腫瘍センター³

病因・病態 II

司会：福井 博

1. 門脈血行異常症の血栓性素因解析 (10:41 ~ 10:53)

小嶋 哲人
名古屋大学大学院医学系研究科 病態解析学講座

2. 特発性門脈圧亢進症における血液凝固関連因子の長期経過における推移について (10:53 ~ 11:05)

松谷 正一
千葉県立保健医療大学 健康科学部看護学科

3. Budd-Chiari 症候群における術後肝容積変化と肝機能改善に関する検討～その2～ (11:05 ~ 11:17)

稲福 齊¹、國吉 幸男²
琉球大学医学部附属病院 第二外科¹、琉球大学大学院 胸部心臓血管外科学²

病因・病態Ⅲ

司会：吉田 寛

1. 食道静脈瘤硬化療法の影響と今後の対策 (11:17 ~ 11:29)

古市 好宏¹、今井 康晴²、佐野 隆友¹、竹内 啓人¹、小川 紗織¹、
安藤 真弓¹、杉本 勝俊¹、小林 功幸¹、中村 郁夫¹、森安 史典¹
東京医科大学 消化器内科¹、東京医科大学八王子医療センター 消化器内科²

2. 大腸癌の肝転移に対する多剤併用療法による類洞障害 (11:29 ~ 11:41)

久下 亨¹、赤木 由人¹、鹿毛 政義²
久留米大学医学部 外科学教室¹、久留米大学病院 病理診断科・病理部²

症例Ⅰ

司会：小原 勝敏

1. 経直腸門脈シンチグラフィが有用であった造血幹細胞移植後の類洞閉塞症候群の1例 (11:41 ~ 11:53)

小谷 晃平¹、岡村 浩史²、康 秀男²、東山 滋明¹、
河邊 讓治¹、中前 博久²、日野 雅之²、塩見 進¹
大阪市立大学大学院医学研究科 核医学¹、大阪市立大学大学院医学研究科 血液腫瘍制御学²

2. 本態性血小板血症を合併した特発性門脈圧亢進症に対し腹腔鏡下Hassab手術を施行した1例

(11:53 ~ 12:05)

渡邊 公紀¹、太田 正之¹、川崎 貴秀¹、猪股 雅史¹、北野 正剛²
大分大学 消化器・小児外科¹、大分大学²

3. IPHに対するHassab手術後に小腸静脈瘤出血を認めた1例 (12:05 ~ 12:17)

吉田 寛

日本医科大学多摩永山病院 外科

昼食 (12:17 ~ 13:20)

事務報告 (13:20 ~ 13:25)

「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班

門脈血行異常症分科会 (13:25 ~ 16:25)

休憩 (16:25 ~ 16:40)

鹿毛班 午後の部 (16:40 ~ 18:16)

1. 門脈血行異常症に関する全国疫学調査 (16:40～16:52)

大藤 さとこ¹、古市 好宏²、森安 史典²
大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学¹、東京医科大学 消化器内科²

2. 門脈血行異常症に関する定点モニタリング(進捗報告) (16:52～17:04)

大藤 さとこ¹、廣田 良夫²
大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学¹、医療法人相生会臨床疫学研究センター^{1,2}

3. 全国検体保存センターの現状と課題 (17:04～17:16)

赤星 朋比古、橋爪 誠
九州大学大学院 先端医療医学講座

臨床 I

司会：江口 晋

1. HIV/HCV 重複感染患者における非硬変性門脈圧亢進症 (17:16～17:28)

田中 貴之、高槻 光寿、江口 晋
長崎大学大学院 移植・消化器外科

2. 当施設における肝外門脈閉塞症合併静脈瘤に対する治療と経過 (17:28～17:40)

高木 忠之¹、引地 拓人²、鈴木 玲¹、渡辺 晃^{1,2}、中村 純¹、
紺野 直紀¹、藁谷 雄一¹、菊池 眸¹、小原 勝敏²
福島県立医科大学 消化器・リウマチ膠原病内科¹、福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部²

3. 肝硬変ラットモデルにおける脂肪由来間葉系幹細胞投与の治療効果 (17:40～17:52)

赤星 朋比古、唐 衛平、橋爪 誠
九州大学大学院 先端医療医学講座

臨床 II

司会：橋爪 誠

1. 脾摘後内脈血栓症に対するATⅢ製剤およびダナバロイドナトリウムの有用性についての検討

(17:52～18:04)

川中 博文、赤星 朋比古、松本 佳大、吉田 佳弘、武石 一樹、
播本 憲史、山下 洋市、池上 徹、吉住 朋晴、調 憲、前原 喜彦
九州大学大学院医学研究院 消化器・総合外科

2. 肝硬変症を有する腹腔鏡下脾臓摘出術の術中出血に関わる因子の検討 (18:04 ~ 18:16)

太田 正之¹、川崎 貴秀¹、渡邊 公紀¹、猪股 雅史¹、北野 正剛²
大分大学 消化器・小児外科 1、大分大学²

閉会の辞 (18:16 ~ 18:25)

班長 鹿毛 政義

平成26年度 門脈血行異常症に関する調査研究班 班員名簿

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	鹿毛 政義	久留米大学病院 病理診断科・病理部 〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 TEL: 0942-31-7651 FAX: 0942-31-7651	教授
研究分担者	森安 史典	東京医科大学 臨床医学系消化器内科学分野 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 TEL: 03-5325-6838 FAX: 03-5325-6840	主任教授
	橋爪 誠	国立大学法人九州大学大学院医学研究院 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1 TEL: 092-642-6223 FAX: 092-642-6224	教授
	川崎 誠治	順天堂大学医学部 肝胆膵外科 〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1 TEL: 03-5802-0434 FAX: 03-3818-7589	教授
	北野 正剛	大分大学 〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1 TEL: 097-586-5843 FAX: 097-549-6039	学長
	前原 喜彦	国立大学法人九州大学大学院医学研究院 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1 TEL: 092-642-5466 FAX: 092-642-5482	教授
	塩見 進	大阪市立大学大学院医学研究科 〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 TEL: 06-6645-3885 FAX: 06-6646-0686	教授
	小嶋 哲人	名古屋大学大学院医学系研究科 〒461-8673 名古屋市東区大幸南 1-1-20 TEL: 052-719-3153 FAX: 052-719-3153	教授
	國吉 幸男	琉球大学大学院医学研究科 胸部心臓血管外科学講座 〒903-0125 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 TEL: 098-895-1168 FAX: 098-895-1422	教授
	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3 TEL: 06-6645-3756 FAX: 06-6645-3757	講師
	松谷 正一	千葉県立保健医療大学 健康科学部看護学科 〒261-0014 千葉県千葉市美浜区若葉 2-10-1 TEL: 043-296-2000 FAX: 043-272-1716	教授
	江口 晋	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 移植・消化器外科 〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1 TEL: 095-819-7316 FAX: 095-819-7319	教授
	吉田 寛	日本医科大学多摩永山病院 外科 〒206-8512 東京都多摩市永山 1-7-1 TEL: 042-371-2111 FAX: 042-372-7384	病院教授
小原 勝敏	公立大学法人 福島県立医科大学附属病院 内視鏡診療部 〒960-1295 福島県福島市光が丘 1 TEL: 024-547-1583 FAX: 024-547-1586	教授部長	

区 分	氏 名	所 属	教授
研究分担者	坂井田 功	山口大学大学院医学系研究科 〒 755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1 TEL : 0836-22-2238 FAX : 0836-22-2302	教 授
	國分 茂博	医療法人社団 三成会 新百合ヶ丘総合病院 肝疾患低侵襲治療センターおよび内視鏡センター 〒 215-0026 神奈川県川崎市麻生区古沢字都古 255 TEL : 044-322-9991 FAX : 044-322-8688	センター長

厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等克服研究事業

門脈血行異常症に関する調査研究
平成26年度 委託業務成果報告書

発行 平成27年3月23日

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業
門脈血行異常症に関する調査研究班

業務主任者 鹿毛 政 義

久留米大学病院 病理診断科・病理部
〒830-0011 福岡県久留米市旭町67

電話 & FAX 0942-31-7651

