

東海大学大学院平成二十九年年度博士論文（要約）

Balloon-Occluded Retrograde Transvenous
Obliteration for the Treatment of
Gastric Varices: Polidocanol Foam
Versus Liquid Ethanolamine Oleate
(胃静脈瘤に対するバルーン閉塞下逆行性
経静脈的塞栓術の治療成績比較
—polidocanol foam 対 ethanolamine
oleate—)

指導 今井 裕 教授

東海大学大学院医学研究科

先端医科学専攻

伊藤 千尋

・この学位申請論文は、*Am J Roentgenol* に掲載された主要公開論文を基に作成された。

・*Am J Roentgenol* に掲載された主要公開論文の一部を学位申請論文に用いることに加えて、学位申請論文を機関リポジトリ【電子書籍システム】で公開することの承諾を得ている。

1. 総括

本研究で我々は、大部分が肝硬変症に伴う門脈圧亢進症に起因した胃静脈瘤に対してバルーン閉塞下経静脈的塞栓術 (Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, B-RTO) を受けた自験例の臨床成績について、従来から使用されてきた液状硬化剤である *ethanolamine oleate* で治療された 20 症例と、我々が導入した *polidocanol foam* で治療された 21 症例について、レトロスペクティブに比較、検討した。

硬化剤の投与量と共に、手技に関係する自覚症状、他覚的所見は注意深くモニターされ、記録された。初期治療効果は上部消化管内視鏡に加え、主にダイナミック造影 CT により評価された。また、手技前後における各種血液検査データの変動も、併せて評価された。さらに、胃静脈瘤からの再出血を含めて、長期的なフォローアップデータについても比較した。

Polidocanol foam で治療された 1 例における早期再開通を除いて、全例で胃静脈瘤の血栓化が確認された。また、硬化剤として *ethanolamine oleate* を用いた 1 例が、急性呼吸窮迫症候群を合併し、手技後 7 日で呼吸不全死した。硬化剤の総投与量 (平均±標準偏差) は、*ethanolamine oleate* を用いた治療群において 30.6 ± 15.6 mL であったのに対して、*polidocanol foam* では 13.5 ± 6.8 mL で、*polidocanol foam* 治療群の方が少なかった ($p < 0.01$)。また、硬化剤投与中や投与後における疼痛 ($p < 0.05$)、発熱 ($p < 0.01$)、および反応性胸水 ($p < 0.05$) といった有害事象の発生も *polidocanol foam* 治療群の方が少なかった。さらに、血尿 ($p < 0.01$) の合併も少なく、主に血管内溶血に関係していると考えられる手技前後における各血液検査値の変化率についても、*polidocanol foam* を用いた治療群において、より小さかった。フォローアップ期間 (中央値) は *ethanolamine oleate* を用いた治療群において 39.5 ヶ月 (平均 ± 標準偏差 : 59.2 ± 54.4 ヶ月, レンジ : 1–135 ヶ月) で、*polidocanol foam* 治療群では 34 ヶ月 (平均 ± 標準偏差 :

31.1 ± 25 ヶ月, レンジ: 1-97 ヶ月) であったが、治療後の胃静脈瘤からの再出血は全例で見られなかった。

本研究において、泡沫状に調整した **polidocanol** は、当初より使用され有効性が確立されてきた **ethanolamine oleate** と比較して遜色ない治療効果が、長期的にも得られることが示された。また、液状硬化剤にはないそのガス様の性質は、胃静脈瘤に対する **B-RTO** において、硬化剤の使用量低減や、血管内容血に伴う合併症のリスクを低減することに寄与すると考えられる。また、疼痛や発熱、反応性胸水といった硬化剤注入に伴う有害事象の発生も少ない。

2. はじめに

1990 年代に、10% **ethanolamine oleate** をヨード造影剤で等倍希釈して調整した 5% **ethanolamine oleate with iodinated contrast (EOI)** を硬化剤として用いた **B-RTO** の有効性が **Kanagawa** らにより報告されて以後、胃腎シャントを主排水路とする胃静脈瘤に対する血管内治療の一つとして、アジアではその有効性が確立されてきた。しかし、**ethanolamine oleate** は内視鏡治療でも広く用いられてきた液状硬化剤であるが、過量投与による血管内容血、血尿や腎機能障害の合併に加えて、大循環系への流出に伴う呼吸窮迫症候群や心原性ショックなどの重篤な合併症のリスクが報告されている。そこで、下肢静脈瘤の硬化療法で用いられている 3% **polidocanol** を **Tessari** 法で泡沫状に調整した 3% **polidocanol foam** を硬化剤として、2000 年代半ばより我々は胃静脈瘤に対する **B-RTO** に用いてきた。

一方で、欧米諸国では **B-RTO** よりも、門脈圧を低下させることで胃静脈瘤を虚脱させることを狙った経静脈的肝内門脈静脈短絡術の方が好まれてきた。これは、**ethanolamine oleate** の血管内容血に対する中和剤である **haptoglobin** が、欧米では市販されていないことも一因であった。しかし、経静脈的肝内門脈静脈短絡術と比較して、低肝予備能患者に対する低侵襲性が省みられるようになったこともあり、2000 年代半ばより米国でも **B-RTO** が行われるようになってきた。硬化剤としては、下肢静脈瘤の硬化療法で用いられる 3% **sodium tetradecyl sulfate (STS)** を foam 化したものが、好んで使用されている。

このように先発したアジアでは液状硬化剤である **ethanolamine oleate** が使用されてきたのに対して、米国では **STS foam** が好まれており、当初から **B-RTO** において使用される硬化剤の種類が異なっている。そのため、胃静脈瘤に対す

る B-RTO において、液状硬化剤と泡沫状硬化剤の治療成績を比較した研究は今までほとんどなされていない。そこで、我々は両者の短期的・長期的治療成績について、自験例を用いて比較、検討した。

3. 考察と展望

本研究において、3% polidocanol foam を硬化剤として用いた B-RTO の technical success rate は 95.2% ($n=20/21$) で、1 例の早期再開通症例を除いて、胃静脈瘤の完全な血栓化が確認された。また、フォローアップ期間中（中央値：34 ヶ月，平均 ± 標準偏差：31.1 ± 25 ヶ月，レンジ：1–97 ヶ月）に、胃静脈瘤の再発はなかった。この結果は 5% EOI を用いた自験例 20 例や、これまで報告されている 5% EOI を硬化剤として使用した胃静脈瘤に対する B-RTO の様々な報告と比較しても、遜色ない結果であった。

本研究のように Tessari 法で硬化剤を泡沫状に調整することで、多数の微細な気泡が担体となり、結果として硬化剤と血管内皮との接触面積が飛躍的に増加することが知られている。また、胃静脈瘤に対する B-RTO においては、主排水路である胃腎シャントに留置された閉塞バルーンを拡張しシャント血流を遮断した上で、硬化剤を注入し、逆行性に胃腎シャントから胃静脈瘤内を硬化剤で充填することで、血栓化させる。この際、特に患者の体位を右側臥位にすることで、相対的に胃静脈瘤が胃腎シャントよりも高位となるため、泡沫状に調整した硬化剤は、その気体に類似した大きな浮力のため、胃静脈瘤内へと自然に流出し、さらに門脈側の供血路まで溢流していく。一方で、液状硬化剤である ethanolamine oleate は入り組んだ胃腎シャント全体を充填してから初めて、胃静脈瘤内へと流入していく。こうした気体に類似した特性も、液状硬化剤と比較して、泡沫状に調整した硬化剤の使用量低減に寄与していると考えられる。

さらに、液状硬化剤と異なり、泡沫状に調整した硬化剤は血管内で血液と混ざり合って希釈されることなく、血液を門脈側の供血路へ駆逐する形で置換し、胃静脈瘤内を充填する。そのため、ethanolamine oleate の過量投与においてしばしば問題となる血管内容血に関係する合併症が、泡沫状に調整した硬化剤でははるかに少ないと考えられる。

また、polidocanol が当初は局所麻酔薬として開発されたため、疼痛や血圧上昇といった硬化剤の血管内注入に伴う有害事象の発生が、polidocanol foam 治療群でより少なかったと考えられる。

一方で、ヨード造影剤と等倍希釈して調整された 5% EOI と比較すると、Tessari 法で調整された polidocanol foam は X 線透視下の視認性が悪い。本研究でも、polidocanol foam 注入直後に嘔気・胸痛を伴う一過性の血圧低下を来した症例が 1 例見られたが、これは意図しない大循環系への硬化剤流出に伴う副反応と考えられる。下肢静脈瘤の硬化療法でも、polidocanol foam の過量投与と大循環系への流出が可逆性心停止や胸痛、一過性神経脱落症状などの有害事象の発生に関連することが報告されている。X 線透視下の視認性不良を補う方法として、C-arm CT を適宜行い、注入した polidocanol foam の分布を確認することが有用と考えられる。なぜなら、Tessari 法で泡沫状に調整した硬化剤は胃静脈瘤内の血液を置換する air density として C-arm CT 上は、明瞭に視認できるからである。同様に、胃静脈瘤から門脈側の供血路まで溢流した硬化剤も air density として認識できる。

また、本研究では polidocanol foam の注入前に、ヨード造影剤だけでなく、陰性造影剤である二酸化炭素（carbon dioxide, CO₂）を用いたバルーン閉塞下逆行性静脈造影も行っている。浮力の点などで気体に類似した polidocanol foam の gastric variceal system 内における挙動を、CO₂ により事前にある程度予想できるからである。したがって、CO₂ を用いたバルーン閉塞下逆行性静脈造影で門脈側の供血路まで描出された場合、polidocanol foam の投与量は、この CO₂ 量よりもやや少ない量に留めるべきである。

米国では下肢静脈瘤の血管内治療に使用されている 3% STS foam が、胃静脈瘤に対する B-RTO でも好んで用いられているが、X 線透視下の視認性を確保するため、ethiodized oil を添加している。具体的には、ethiodized oil と 3% STS と air を 1:2:3 の混合比で混合し、foam 化している。これを硬化剤として用いた胃静脈瘤に対する B-RTO の治療成績として、89%の閉塞率と、130 日間のフォローアップ期間において活動性出血を伴う胃静脈瘤の再発は見られなかったとする報告があるが、本研究における 3% polidocanol foam を硬化剤として用いた治療成績はこの報告に劣らない。ただし、同じ foam sclerosant でも、比重や粘稠度が高めに高い ethiodized oil が添加された米国式の foam sclerosant と、本研究のように Tessari 原法で調整した foam sclerosant とでは、血管内の挙動などが異なると考えられる。状況に応じた硬化剤の使い分けや、より確実な治療効果を得るために、両者の違いを検討することが必要と考えられる。

単一施設のランダム化されていない小規模なレトロスペクティブ研究である

点など、当研究にはいくつか **limitations** がある。液状硬化剤と比較した場合の、泡沫状硬化剤の **B-RTO** における優位性、あるいはどのような **patient subgroup** に対して適しているのかなどを検証するため、症例数を増やした更なる多施設ランダム化比較試験が必要である。

4. 結論

胃静脈瘤に対する **B-RTO** において **polidocanol foam** を硬化剤として用いた場合、これまで専ら使用され、有効性が確立されてきた液状硬化剤である **ethanolamine oleate** に匹敵する治療効果が得られる。しかも、**polidocanol** を **Tessari** 法で泡沫状に調整することで硬化剤の使用量を低減でき、硬化剤の血管内投与に伴う疼痛や発熱、反応性胸水、および血管内溶血に伴う有害事象の発生も少ない。