症例報告

肝硬変を背景とした繰り返す胃前庭部血管拡張(GAVE)からの出血に対し左右胃動脈塞栓術が有効であった血液透析患者の1例

寺脇 博之^{*1} 小林 政司^{*1} 加藤 順一郎^{*1} 日下 正久^{*1}
 山田 有紀子^{*1} 中尾 正嗣^{*1} 高根 紘希^{*1} 山本 亮^{*1}
 濱口 明彦^{*1} 最上 拓児^{*2} 加藤 智弘^{*3} 小倉 誠^{*1}
 細谷 龍男^{*1} 高尾 昌孝^{*4}
 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科^{*1} 同放射線部^{*2} 同内視鏡部^{*3}
 明生会東葉クリニック^{*4}

key words : 肝硬変, GAVE, APC, TAE, マイクロコイル

〈要旨〉

血液透析に新規導入された肝硬変患者に発症し、アルゴンプラズマ凝固 (APC) を頻回施行したにもかかわらず出血を繰り返した胃前庭部血管拡張 (GAVE) に対し、動脈塞栓術 (TAE) が有効であった1例を報告する。症例は大量の腹水を伴うC型肝硬変を有する61歳、男性。腎機能低下のため当院紹介入院となった。血液透析導入後、進行性の貧血とタール便が出現した。胃カメラにてGAVEからの出血が確認されたため、以後4回にわたりAPCが施行されるも、貧血の進行はさらに激しくなった。そこで左右胃動脈に対しマイクロコイルによるTAEが施行された。その後GAVEの再発は認められず、患者は退院より40か月の時点で外来通院中である。

A case report of hemodialysis patient who presented recurrent bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) associated with liver cirrhosis : The effectiveness of trans-arterial embolization to bilateral gastric arteries

Hiroyuki Terawaki^{*1}, Seiji Kobayashi^{*1}, Jun-ichiro Kato^{*1}, Masahisa Kusaka^{*1}, Yukiko Yamada^{*1}, Masatsugu Nakao^{*1}, Kouki Takane^{*1}, Ryo Yamamoto^{*1}, Akihiko Hamaguchi^{*1}, Takuji Mogami^{*2}, Tomohiro Kato^{*3}, Makoto Ogura^{*1}, Tatsuo Hosoya^{*1}, Masataka Takao^{*4}

Division of Kidney and Hypertension^{*1}, Department of Radiology^{*2}, Department of Endoscopy^{*3}, The Jikei University School of Medicine ; Meiseikai Tohyo Clinic^{*4}

We encountered a case of gastric antral vascular ectasia (GAVE) for whom trans-arterial embolization (TAE) was effective. A 61-year-old man with liver cirrhosis admitted to our hospital because of irreversible renal dysfunction. After the initiation of hemodialysis therapy, progressive anemia with tarry stool occurred. Gastrointestinal fiberoptic examination demonstrated bleeding from the gastric antrum due to GAVE. Four consecutive sessions of argon plasma coagulation (APC) were performed only to fail to control progressive anemia due to GAVE. Then, selective TAE of the left and right gastric arteries using micro-coils was performed successfully. Since TAE, there has not been any recurrence of GAVE for 40 months following discharge from the hospital.

寺脇 博之 東京慈恵会医科大学附属柏病院腎臓・高血圧内科 〒277-8567 千葉県柏市柏下163-1

Hiroyuki Terawaki Tel : 04-7164-1111 Fax : 04-7164-1126 E-mail : terawaki@jikei.ac.jp

〔受付日 : 2008年6月3日, 受理日 : 2008年8月22日〕

緒 言

胃前庭部血管拡張（gastric antral vascular ectasia, GAVE）は、1984 年に Jabbari ら¹⁾により提唱された疾患概念で、消化管出血の一要因である。GAVE の内視鏡所見は特徴的で、胃前庭部に放射状またはびまん性に配列する毛細血管拡張像を呈し、その外観から watermelon stomach ともいわれる。GAVE の発症機序は不明であるが、肝硬変、自己免疫疾患、高ガストリン血症、慢性腎不全などの疾患との関連が推測されている²⁾。本症からの出血に対する治療として、通常は内視鏡下アルゴンプラズマ凝固（argon plasma coagulation, APC）が選択される³⁾。

今回われわれは、血液透析導入後に出血するようになり、頻回の APC で十分な効果が得られなかった GAVE に対し、マイクロコイルを用いた動脈塞栓術（trans-arterial embolization, TAE）が有効であった 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者：61 歳，男性。

主訴：腹水貯留，腎機能低下。

既往歴：入院 1 年前，糖尿病性網膜症に伴う眼底出血に対しレーザー焼灼術を施行されている。輸血歴は不明。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：当院入院 1 年前，近医にて網膜出血に伴う視力低下を機に糖尿病を指摘され，同時に C 型肝硬変も指摘された。当院入院 3 か月前，浮腫および腎機能低下（血清クレアチニン値：5.6 mg/dL）のため前医入院。この入院中に食道静脈瘤に対し内視鏡的硬化療

法が行われたが，それを機に腹水貯留が著明となり，以後およそ 2 週ごとに腹腔穿刺による腹水除去が行われた。腹水コントロールが困難であること，腎機能がさらに増悪したこと，そして本人が腹膜透析による腹水コントロール⁴⁾を強く希望したことより，腹膜透析導入を目的に当院転院となった。

入院時現症：身長 169 cm，体重 81.7 kg，血圧 149/74 mmHg，体温 36.2℃。意識清明。眼瞼結膜貧血様，眼球結膜黄染なし。体表リンパ節に腫脹を認めない。胸部に異常を認めない。腹部膨隆著明で波動あり，圧痛および筋性防御なし。腓骨前に浮腫を中等度認める。視力は手動弁。

入院時検査成績（表）：血液検査では白血球，赤血球，血小板の 3 系統全てが低値を示した。凝固検査ではプロトロンビン活性値が 75%と保たれていた。生化学検査では尿素窒素 105 mg/dL，クレアチニン 7.4 mg/dL と高値を示し，内因性クレアチニンクリアランスは 6.4 mL/min と低値であった。免疫学的検査では，P-Ⅲ-P・Ⅳ型コラーゲン・HCV-RNA がいずれも高値を示し，C 型肝硬変に合致した所見であった。

入院時画像検査：胸部単純 X 線写真にて，心胸比は 52%と著明な拡大は認められなかったが，少量の左胸水が認められた。腹部 CT では両側腎皮質の菲薄化，肝の変形と辺縁の不整，著明な脾腫，および大量の腹水が認められた。なお胃腎シャントの形成は認められなかった。腹部超音波検査では CT にて得られた所見に加え，肝内に充実性腫瘍が存在しないことが確認された。

入院時内視鏡検査：上部消化管検査（GIF）では食道静脈瘤の再発は認めず，胃および十二指腸からの出血も認めなかったが，胃前庭部に軽度の毛細血管拡張所見が認められた。下部消化管検査では下行結腸に直径 5 mm 以下の小ポリープが認められたのみであった。

表 Laboratory data on admission

<Hematological test>		<Blood chemistry>				<Immunology>	
WBC	2,200/ μ L	T-Bil	0.7 mg/dL	TP	6.6 g/dL	CRP	2.4 mg/dL
RBC	269 $\times$ 10 ⁴ / μ L	AST	30 IU/L	ALB	3.4 g/dL	P-Ⅲ-P	2 U/mL
HBG	7.4 g/dL	ALT	14 IU/L	UN	105 mg/dL	Type IV collagen	401 ng/mL
HCT	22.1%	LDH	232 IU/L	CRE	7.4 mg/dL	HCV-RNA	550 KIU/mL
PLT	7.1 $\times$ 10 ⁴ / μ L	ALP	243 IU/L	UA	15.4 mg/dL		
		γ -GTP	59 IU/L	Na	134 mEq/L		
		ChE	1,433 IU/L	K	5.1 mEq/L		
		T-Cho	144 mg/dL	Cl	103 mEq/L	<Urinary test>	
<Coagulation>		LDL-Cho	83 mg/dL	Ca	8.3 mg/dL	CCr	6.4 mL/min
PT	75%	TG	98 mg/dL	Pi	5.9 mg/dL	Protein	1.1 g/day
APTT	41.4 sec	Fe	38	Glu	201 mg/dL	RBC	20-29/HPF
FBG	364 mg/dL	TIBC	232	HbA1c	5.7%	WBC	0-1/HPF

図 1 Clinical course

図 2 Endoscopic pictures of gastric antrum

A : before 1st APC session, B : just after 1st APC session, C : 18-days after 1st APC session, D : before 2nd APC session, E : just after 2nd APC session, F : just after 4th APC session, G : 21-days after TAE session.

入院後経過：図 1 に経過の全体像を示した。

当初本人は腹膜透析導入を希望していたが、視力の著しい低下より自力での腹膜透析施行は困難と判断されたこと、また第 2 病日採取した腹水の培養で細菌が検出された (*Acinetobacter* 属および *Pseudomonas* 属) ことより、本人および家族との検討のうえ血液透析導入の方向となった。第 3 病日ダブルルーメンカテーテルを右内頸静脈から挿入のうえ血液透析導入。腹水は数回に分け腹腔穿刺にて除去され、第 30 病日までには完全消失に至った。第 33 病日左前腕内シャント造設術が施行された。

第 36 病日より黒色便が認められるようになり、翌第 37 病日にはヘモグロビン値 (Hgb) が 5.5 g/dL と低下していた。同日より絶食、中心静脈栄養での管理となった。第 38 病日 GIF が施行された。食道および十二指腸からの出血は認められなかったが、胃前庭部において出血を伴うびまん性の毛細血管拡張像が認められ (図 2A)、黒色便および貧血の原因は GAVE に伴う胃出血であると診断された。第 39 病日第 1 回 APC が施行され、完全な止血が得られた (図 2B)。以後しばらくは著明な貧血の進行は認められず、第 57 病日施行された GIF でも再出血は認められなかった (図

図 3 The images of celiac angiography
A : identification of left and right gastric arteries (arrowhead), B : just after selective TAE to left and right gastric arteries using micro-coil.

2C).

ところが、第 63 病日 Hgb 5.5 g/dL と再び貧血が急に進行した。第 64 病日の GIF では前回 APC 部からは全く出血が認められない一方、別の部位における GAVE からの出血が認められた (図 2D) ため、同日第 2 回 APC が施行され、完全な止血が得られた (図 2E)。以後ほぼ同様の経過で第 71 病日に第 3 回、第 184 病日に第 4 回 APC が行われたが、APC によりその都度完全な止血が得られるものの、後日、他の拡張血管から再出血が認められる状況であった (図 2F)。多量の赤血球製剤投与を要しかつ経口摂取もできない状況が続くことより、何らかの抜本的対処が必要と考えられた。

第 220 病日、本人および家族の同意のもと、腹部血管造影および TAE が施行された。まず腹腔動脈造影による右および左胃動脈の確認 (図 3A) 後、右および左胃動脈に対しマイクロコイルによる選択的 TAE が施行された (図 3B)。TAE 施行後、内視鏡的に

GAVE 病変は軽快し (図 2G)、経口摂取再開後も再出血は認められなかった。

一方 TAE 施行後も、施行前より緩徐であるものの、黒色便を伴う貧血の進行が継続して認められた。第 274 病日に施行した出血シンチグラムにて小腸 (回腸) からの出血が示唆されたが、同部位からの出血に対する根治的治療は極めて困難であると考えられたため、赤血球製剤の投与にて保存的に対処された。

第 306 病日退院、外来透析に移行した。退院後しばらくは数週間に 1 回程度の赤血球製剤の投与が透析時に施行されたが、輸血頻度は徐々に減少し現在は数か月に 1 回となっている。退院より 40 か月の時点で胃出血および GAVE 所見の再発は認められていない。

II. 考 察

GAVE は肝硬変のみならず自己免疫疾患、高ガストリン血症、慢性腎不全といったさまざまな疾患に合併

することが報告されている²⁾。本症例は Child-Pugh 分類にて B 分類 (8 点) にあたる肝硬変とともに末期慢性腎不全を有し、これら双方が GAVE 発症に関与した可能性がある。

肝硬変および腎不全と GAVE との病態生理学的な関連は今のところ全く不明であるが、それぞれ疫学的な関連性を示唆する報告が存在する。まず肝硬変について、GAVE と門脈圧亢進性胃病変とは全く別個の疾患概念である⁵⁾にもかかわらず、GAVE 症例のうち 30~60% が肝硬変ないし門脈圧亢進症を伴うことが報告されている⁶⁾。また腎不全について、上部消化管出血の原因が GAVE である頻度が、腎機能低下患者 (血清クレアチニン値 > 1.5 mg/dL) で腎機能正常者よりも有意に高かった (それぞれ 13% および 1.3%; $p < 0.01$) ことが報告されている⁷⁾。

本症例の内視鏡所見は、血液導入前の時点では胃前庭部にごく軽度の毛細血管拡張を認めるのみであったが、血液導入後に GAVE 所見が顕在化した。Yorioka ら⁸⁾は、HD 導入後に発症した GAVE からの持続的出血が、腹膜透析への変更により完全に軽快したとの興味深い症例を報告している。今回のわれわれの経験とあわせて考えると、血液透析療法は、その機序は不明であるものの GAVE の発症ないし増悪を惹起しうるのかもしれない。

これまでに内視鏡的治療以外の GAVE に対する治療として、種々の薬物投与が試みられてきた。薬物としては制酸剤 (H_2 阻害剤, プロトンポンプ阻害剤, sucralfate)⁶⁾、強皮症合併例における免疫抑制剤 (methylprednisolone + cyclophosphamide)⁹⁾、トラネキサム酸¹⁰⁾、女性ホルモン (estrogen + progesterone)^{11~15)}などが用いられ、一定の効果が報告されてきた。しかしながら、トラネキサム酸では重篤な血栓性合併症を呈しうる¹⁰⁾こと、女性ホルモンでは血管拡張に対する軽減効果が明らかでないこと¹³⁾、また全体に治療抵抗性の症例が多いこと²⁾が難点であり、特に重症例では幽門側胃切除^{16,17)}あるいは胃全摘¹⁸⁾といった手術療法が行われてきた。これらの流れを経て、最近では手術に比べて侵襲が少なく有効性の高い内視鏡的治療が第一選択となっている²⁾。

Sato ら³⁾は肝硬変患者に発症した GAVE に対し APC にて対処した治療経験の報告の中で、対象患者 8 例のうち 5 例が (本症例と同様に) 食道静脈瘤に対する予防的硬化療法を、別の 1 例が胃静脈瘤へのバルーン下逆行性経静脈的塞栓術を受けていたと述べており、これら先行治療が門脈圧亢進を介して GAVE 増悪に寄与した可能性を推察している。また同報告で

は、多くとも 3 回まで (平均 1.8 回) の APC により全例において GAVE による出血が制御されたと述べられている³⁾が、本症例では 4 回の APC でも出血が制御されず、追加治療の施行はやむを得なかったと考えられる。

本症例では GAVE への APC に続く追加治療として左右胃動脈の TAE が選択され、一定の有効性が得られた。有効性の機序として、左右胃動脈の塞栓による胃前庭部への血流量の減少が、同部位における血管拡張を解除したものと推察される。GAVE に対する治療としての左右胃動脈に対する TAE には、胃前庭部における血流量を確実に減少させる利点がある反面、同部位における虚血を惹起する危険性があると考えられる。幸い本症例では TAE により何ら虚血症状は起こらなかったが、その理由としては、胃大網動脈を含めた他の胃への供血路により胃の虚血をきたすほどの血流減少が生じなかったためと考えられる。

これまで TAE の GAVE に対する有効性を示唆する報告はほとんど皆無であり、少なくともわれわれの検索し得た範囲では、国内外を通じて、学会発表の抄録としての茸屋ら¹⁹⁾による報告のみであった。現在、GAVE に対する治療の第 1 選択が APC であることは、その簡便性および有効性から疑いないが、頻回の APC にても制御し得ない病変の場合には、TAE の適応も考慮すべきと考えられる。

文献

- 1) Jabbari M, Cherry R, Lough JO, Kinnear DG, Goresky CA : Gastric antral vascular ectasia : the watermelon stomach. *Gastroenterology* 87 : 1165-1170, 1984
- 2) 望月恵子, 田尻久雄, 貝瀬 満, 米沢 仁, 小田木勲, 中吉 隆, 郷田憲一, 山崎琢士, 荒川廣志 : Gastric antral vascular ectasia (GAVE), diffuse antral vascular ectasia (DAVE). *胃と腸* 40 : 563-566, 2005
- 3) Sato T, Yamazaki K, Toyota J, Karino Y, Ohmura T, Akaike J, Kuwata Y, Suga T : Efficacy of argon plasma coagulation for gastric antral vascular ectasia associated with chronic liver disease. *Hepatol Res* 32 : 121-126, 2005
- 4) 寺脇博之, 長谷川俊男, 浜口欣一, 城 謙輔, 細谷龍男 : 経腹膜塩分喪失が予後に影響を及ぼした肝硬変合併 CAPD 患者の 1 例. *腎と透析* 57 : 247-250, 2004
- 5) Payen JL, Cales P, Vigot JJ, Barbe S, Pilette C, Dubuisson L, Desmorat H, Vinel JP, Kervran A, Chayvialle JA, Pascal JP : Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 108 : 138-144, 1995
- 6) Burak KW, Lee SS, Beck PL : Portal hypertensive

- gastropathy and gastric antral vascular ectasia (GAVE) syndrome. *Gut* 49 : 866-872, 2001
- 7) Navab F, Masters P, Subramani R, Ortego TJ, Thompson CH : Angiodysplasia in patients with renal insufficiency. *Am J Gastroenterol* 84 : 1297-1301, 1989
- 8) Yorioka N, Hamaguchi N, Taniguchi Y, Asakimori Y, Nishiki T, Oda H, Yamakido M : Gastric antral vascular ectasia in a patient on hemodialysis improved with CAPD. *Perit Dial Int* 16 : 177-178, 1996
- 9) Lorenzi AR, Johnson AH, Davies G, Gough A : Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis : Complete resolution with methylprednisolone and cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 60 : 796-798, 2001
- 10) Woo KS, Tse LK, Woo JL, Vallance-Owen J : Massive pulmonary thromboembolism after tranexamic acid antifibrinolytic therapy. *Br J Clin Pract* 43 : 465-466, 1989
- 11) Schoonbroodt D, Horsmans Y, Hoang P, Poncet-Maton E, Laka A, Geubal A : Vascular gastric anomalies, CREST syndrome and primary biliary cirrhosis : Efficacy of ethinyl estradiol-norethisterone combination. *Gastroenterol Clin Biol* 18 : 649-651, 1994
- 12) Hermans C, Goffin E, Horsmans Y, Lattere E, Van Ypersele DS : Watermelon stomach. An unusual cause of recurrent upper GI tract bleeding in the uraemic patient : Efficient treatment with oestrogen-progesterone therapy. *Nephrol Dial Transplant* 11 : 871-874, 1996
- 13) Manning RJ : Estrogen/progesterone treatment of diffuse antral vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 90 : 154-156, 1995
- 14) Moss SF, Ghosh P, Thomas DM, Jackson JE, Calam J : Gastric antral vascular ectasia : Maintenance treatment with oestrogen-progesterone. *Gut* 33 : 715-717, 1992
- 15) Tran A, Villeneuve JP, Bilodeau M, Williams B, Marleau D, Fenyves D, Parent R, Pomier-Layrargues G : Treatment of chronic bleeding from gastric antral vascular ectasia (GAVE) with estrogen-progesterone in cirrhotic patients : An open pilot study. *Am J Gastroenterol* 94 : 2909-2911, 1999
- 16) Gouldesbrough DR, Pell ACH : Gastric antral vascular ectasia : a problem of recognition and diagnosis. *Gut* 32 : 954-955, 1991
- 17) Kishi K, Kinoshita Y, Kitajima N, Itoh T, Watanabe M, Kawanami C, Inadome T, Inoh T, Fukuzaki H, Fukase M : Two cases of gastric antral vascular ectasia-response to medical treatment. *Gastroenterol Jpn* 26 : 757-762, 1991
- 18) Pljesa S, Golubovic G, Tomasevic R, Markovic R, Perunicic G : "Watermelon stomach" in patients on chronic hemodialysis. *Ren Fail* 27 : 643-646, 2005
- 19) 葺屋悦子, 八木信明, 塩見英之, 信谷健太郎, 鈴木隆裕, 船津英司, 増田清士, 畑 和憲, 中村英樹, 奥山祐右, 菅田信之, 木村浩之, 久津見弘, 大塚弘友, 八城博子, 塩飽保博, 陶山芳一, 藤本莊太郎 : アルゴンプラズマ凝固法 (APC) が無効で動脈塞栓術が奏功した胃 Vascular Ectasia の 1 例. *日消会誌* 100 : A304, 2003