

バソプレッシンの選択的上腸間膜動脈投与による消化管出血の治療

*The control of gastrointestinal hemorrhage by selective mesenteric arterial infusion of vasopressin**

Baum S, Nusbaum M. Radiology 98:497-505, 1971

要約：消化管出血のコントロールを目的として、48例の患者にバソプレッシンの選択的動脈内投与を行なった。28例は門脈圧亢進に伴う静脈瘤からの出血、14例は待期的門脈体循環シャント術前、6例は選択的血管造影で動脈性あるいは毛細血管性出血が認められた症例である。バソプレッシン投与の適応、方法、結果について述べる。

経静脈性バソプレッシン投与は、門脈圧亢進の食道静脈瘤からの出血の治療に広く用いられているが、その欠点として、反復投与が必要なためタキフィラキシー[訳注：tachphylaxis. 反復投与による薬効の漸減]や心臓への副作用を生じることが挙げられる[1,2]。

我々は、少量のバソプレッシンを上腸間膜動脈に直接投与することにより、動脈血流が減少、門脈圧が低下することを実験的に示してきた。バソプレッシンの持続動脈内投与によって、心、腎への有害作用やタキフィラキシーを生じることなく、この門脈圧低下を維持することができる。

方法と結果

過去2年間、我々はバソプレッシンの選択的腸間膜動脈投与を48例に施行した。便宜的にこれらの患者を3つのグループに分類する。すなわち、門脈圧亢進に続発する静脈瘤からの活動性出血28例、待期的門脈体循環シャント術前14例、選択的血管造影で動脈性あるいは毛細血管性の出血がみられた6例である。

グループI

門脈圧亢進に続発する静脈瘤からの活動性出血に対するバソプレッシン投与群

大量消化管出血をみた28例について、出血源を同定するために動脈造影を行なった。出血源を見できず、門脈圧亢進に伴う臓器側副血行路が描出される場合は、静脈瘤からの出血と診断した。動脈造影に使用した同じカテーテルを上腸間膜動脈に置き、バソプレッシンを、Sigmomotorポンプを使用して0.2単位/mL/分で持続注入する。10分後に術前と同量、同注入速度、同じ連続撮影タイミングで上腸間膜動脈造影を繰返す。フィルム上、血管造影所見に効果が認められる場合は(図1～3)，カテーテルを鼠径部に固定し、患者を病室あるいは集中治療室に帰室させ、同じ速度で動注を継続する。28例の患者は、肝機能、外科シャント術の適応に応じて、3～14日間持続動注した。

結果：活動性臓器出血28例中、1例を除いて上腸間膜動脈からのバソプレッシン持続注入で出血をコントロールできた。コントロール可能だった27例中、24例で門脈体循環シャント術が施行された。1例では、脾摘の既往、および上腸間膜静脈、門脈の海綿状変化のためシャント術を施行できなかった。他の2例は、シャント術施行前に肝性昏睡で死亡した。

グループII

待期的門脈体循環シャント術前のバソプレッシン投与群

門脈圧亢進、大量消化管出血の既往がある14例に、選択的に上腸間膜動脈からバソプレッシンを投与した。手術の1時間前に投与開始し、シャント術中継続した(図4,5)。シャント術終了後、注入を停止し、手術室内でカテーテルを抜去した。

結果：門脈体循環シャント術中の選択的上腸間膜動脈バソプレッシン注入により、側副路が有意に虚脱し、これによって病変の露出、切除が容易となり、手術時間が短縮、術中出血が減少した。

グループIII

動脈出血に対するバソプレッシン投与群

大量消化管出血6例で、その内訳は、食道噴門移行部のMallory-Weiss症候群2例、出血性胃炎2例、良性胃潰瘍1例、上行結腸のストレス潰瘍で、いずれも選択的腸間膜動脈撮影にて出血源の同定に成功した。出血領域を支配する血管にカテーテルを置き、止血を目的としてバソプレッシンを0.2単位/mL/分で注入した(図6,7)。10分間継続し、血管造影で結果を確認した。2例で、投与量を0.3単位/mL/分に増加させる必要があった。持続動注は、中止しても再出血が起きなくなるまで、2～5日間継続した。

結果：6例全例で、動脈出血は直ちにコントロールできた。胃出血の5例では、左胃動脈の選択的動注が必要であった。上行結腸のストレス潰瘍であった6例目の患者は、上腸間膜動脈に直接バソプレッシンを注入することでコントロールできた。

*Department of Radiology (S.B.) and Surgery (M.N.) of the Graduate Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Penna (ペンシルベニア大学放射線科、外科)。第56回北米放射線学会(1970年12月4日)で発表。

考察

過去7年間、我々は選択的腸間膜造影による消化管出血の診断を相当数経験してきた[4-7]。これをさらに拡張して、門脈圧亢進の静脈瘤出血、その他様々な動脈出血について、診断検査に際してバソプレッシンの選択的動注を行なってきた[8,9]。

過去のイヌによる実験では、実験的な門脈圧亢進症において少量のバソプレッシン動注の有効性が示されている[3]。これらの研究では、0.1単位/mL/分程度で、電磁流速計による計測で上腸間膜動脈の血流が同時に低下することが示されている。色素希釀法による心拍出量の計測では、この投与量では有意の変化を認めなかった。12時間の持続動注にて、小腸の組織学的検査でも形態的異常は見られなかった。動注を中止すると、5~10分で門脈圧、上腸間膜動脈血流が復帰した。同量のバソプレッシンを反復投与しても、タキフィラキーは認めなかった。

同様の動物実験で、我々はエピネフリン、ノルエピネフリン、アンギオテンシンによる実験的門脈圧亢進症のコントロールを試みた。しかし動注しても門脈圧、腸間膜動脈血流に持続的低下が見られず、他の研究者が報告している自律神経系を介する血管収縮における自動調節機構の作用を支持するものであった[10]。バソプレッシン導入の血管収縮効果は、自律神経系支配とは独立しており、このため持続動注には理想的な薬物である[11]。

バソプレッシンの経静脈性投与の重大な欠点には、冠動脈血流低下、これに伴う心拍出量の低下に加え、経静脈性投与に必要とされる大量投与に起因する急速なタキフィラキーの出現がある。経動脈的に投与した48例については、いずれも心機能に変化は見られなかった。22例については、10日に及ぶ長期投与が行われた。

この程度の用量では、おそらく抗利尿作用が存在すると思われる。これは、1例の患者で、動注中止後に急速な利尿が出現したことから間接的に示唆された。この経験から、長期投与例では体液量過剰とならないよう厳重に観察したが、十分な尿量が得られた。バソプレッシンの最終的な代謝経路に関する知見が得られていないことから、投与量のどの程度が冠動脈、腎尿細管に到達しているかは不明である。今後、この方面的研究が期待される。

持続動注における最終的なバソプレッシン投与量は、以下のような血管造影所見を基準として決定した。

- (a) 上腸間膜動脈の遠位枝、近位枝の収縮(図1,2)
- (b) 末梢抵抗増加を反映する上腸間膜動脈近位枝の拡張、大動脈への逆流(図4)

治療前後の動脈造影像の比較が重要であることから、造影剤の量、投与速度、連続フィルム撮影のタイミングは、治療前後で同じとした。治療後の血管造影への影響がないように、造影剤注入前にカテーテル内を空虚にして、バソプレッシンがボーラスとして注入されることを回避するよう配慮した。このために、三方活栓を使用して、造影剤注入前にカテーテル内のバソプレッシンを逆行性に排出した。

これまでのところ、動物実験、臨床例とともに、初回の投与量は0.2単位/mL/分としている。この濃度は、バソプレッシン100単位(1バイアル20単位)[注:ミシガン州デトロイト、Parke-Davis社、Pituitrin]を生理的食塩水500mLに混じて得られる。これをSigmomotorポンプを使用して、1mL/分の速度で持続投与する。0.2単位/mL/分で10~15分投与したところで血管造影を行なう。前述の血管造影基準に照らして、投与量を維持、增量、あるいは減量する。血管収縮を得るために、0.4単位/mL/分以上を要した症例はなかった。

門脈圧亢進に伴う静脈瘤からの出血をコントロールするにあたっては、臍静脈へのカテーテル挿入(図2)あるいは肝静脈楔入圧の直接計測(図4)によって、門脈圧低下を直接モニターできる。我々はこの2つの方法を行ない、動脈造影所見、臨床経過と非常に良い相関を得た。このため我々はしばしば、圧の直接計測は行なわず、動脈造影所見と臨床症状で判断している。

少数の例では、上腸間膜動脈から1本ないし複数の肝動脈が分岐している[12,13]。このような変異がある場合は、カテーテル先端を肝動脈分岐部より遠位に進め、肝動脈圧の低下を避ける必要がある。腹腔動脈幹起始部が閉塞している場合、しばしば上腸間膜動脈からの側副路によって、下臍十二指腸動脈を介する肝動脈の逆行性造影が認められる。

待期的門脈体循環シャント術前の上腸間膜動脈バソプレッシン投与は、低血圧麻酔、低体温法に比して失血量が少なかった。これらの方法はいずれも術中の肝動脈血流を低下させる不利がある。静脈吻合の直前にバソプレッシン投与を中止し、シャント造設中に十分な門脈血流が保たれるよう配慮する必要がある。

本法を動脈性出血のコントロールへと拡張することは、臨床的難題へのアプローチとして有望である。消化管出血源の検索を目的として血管造影が多く行なわれるようになったことから、カテーテルを出血源となる中枢血管に挿入することは一般的である。中枢動脈に臨床量のバソプレッシンを投与すると末梢動脈が収縮し、上行結腸のストレス潰瘍のような表在性の出血を上腸間膜動脈へのバソプレッシン投与で効果的にコントロールことが明らかになった。しかし、出血の原因が肝動脈、左胃動脈のような近位血管の破綻による

場合は、腹腔動脈、上腸間膜動脈などにバソプレッシンを投与しても出血のコントロールは難しい。実際、脾頭部癌に対する脾十二指腸切除後の大量出血をみた2例に本法を行ない、出血源はいずれも脾十二指腸吻合部であった。選択的バソプレッシン投与は不可能で、いずれも腹腔動脈、上腸間膜動脈への投与は出血量が増加したため、ただちに中止した。近位血管の出血コントロールは、カテーテルを出血動脈にいたる血管に直接挿入できれば可能であろう。Mallory-Weiss症候群(図7)、胃潰瘍(図6)、出血性胃炎における左胃動脈への直接投与は成功であった。十二指腸潰瘍からの出血については、胃十二指腸動脈あるいは上脾十二指腸動脈の選択的投与が必要と思われる。左胃動脈へのバソプレッシンの持続投与は、6~7日に及んでも粘膜障害の徴候は見られなかった。投与後の動脈造影で、血管分枝の構築は保たれていた。

【参考文献】

1. Shaldon S, Sherlock S: The use of vasopressin ('Pitressin') in the control of bleeding from oesophageal varices. *Lancet* 2:222-225, 30 Jul 1960
2. Schwartz SI, Bales HW, Emerson GL, et al: The use of intravenous Pituitrin in the treatment of bleeding esophageal varices. *Surgery* 45:72-80, Jan 1959
3. Nusbaum M, Baum S, Sakiyalak P, et al: Pharmacologic control of portal hypertension. *Surgery* 62:290-310, Aug 1967
4. Nusbaum M, Baum S: Radiographic demonstration of unknown sites of gastrointestinal bleeding. *Surg Forum* 14:374-375, 1963
5. Nusbaum M, Baum S, Blakemore WS, et al: Demonstration of intra-abdominal bleeding by selective arteriography. Visualization of celiac and superior mesenteric arteries. *JAMA* 191:389-390, 1 Feb 1965
6. Baum S, Stein G, Nusbaum M, et al: Selective arteriography in the diagnosis of hemorrhage in the gastrointestinal tract. *Radiol Clin N Amer* 7:131-145, Apr 1969
7. Baum S, Nusbaum M, Kuroda K, et al: Direct serial magnification arteriography as an adjuvant in the diagnosis of surgical lesions in the alimentary tract. *Amer J Surg* 117:170-176, Feb 1969
8. Nusbaum M, Baum S, Kuroda K, et al: Control of portal hypertension by selective mesenteric arterial drug infusion. *Arch Surg* 97:1005-1013, Dec 1968
9. Nusbaum M, Baum S, Blakemore WS: Clinical experience with the diagnosis and management of gastrointestinal hemorrhage by selective mesenteric catheterization. *Ann Surg* 170:506-514, Sep 1969
10. Shehadeh Z, Price WE, Jacobson E: Effects of vasoactive agents on intestinal blood flow and motility in the dog. *Amer J Physiol* 216:386-392, Feb 1969
11. Goodman LS, Gilman A: The Pharmacologic Basis of Therapeutics. New York, Macmillan, 2d ed, 1955, p 865
12. Michels NA: Blood Supply and Anatomy of the Upper Abdominal Organs with a Descriptive Atlas. Philadelphia, Lippincott, 1955
13. Michels NA: Newer anatomy of liver—variant blood supply and collateral circulation. *JAMA* 172: 125-132, 9 Jan 1960

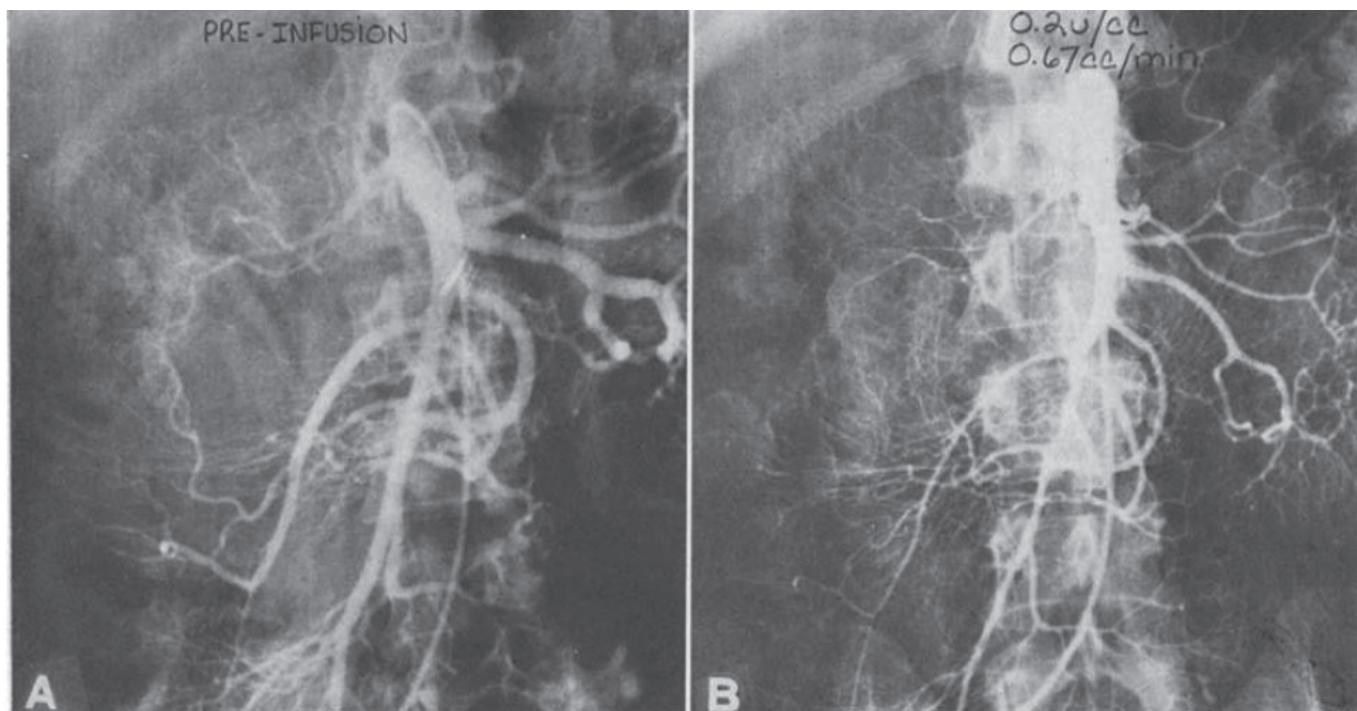


図1. 45歳男性。門脈の海綿状変化に伴う食道静脈瘤からの出血。A. 上腸間膜動脈造影。正常の上腸間膜動脈枝が描出されている。B. バソプレッシン 0.13 単位 / mL / 分の選択的上腸間膜動脈投与中の上腸間膜動脈造影。太い枝に中等度の血管収縮が認められる。投与数分後に止血した。バソプレッシン投与を8日間継続し、その間出血の再発はなかった。

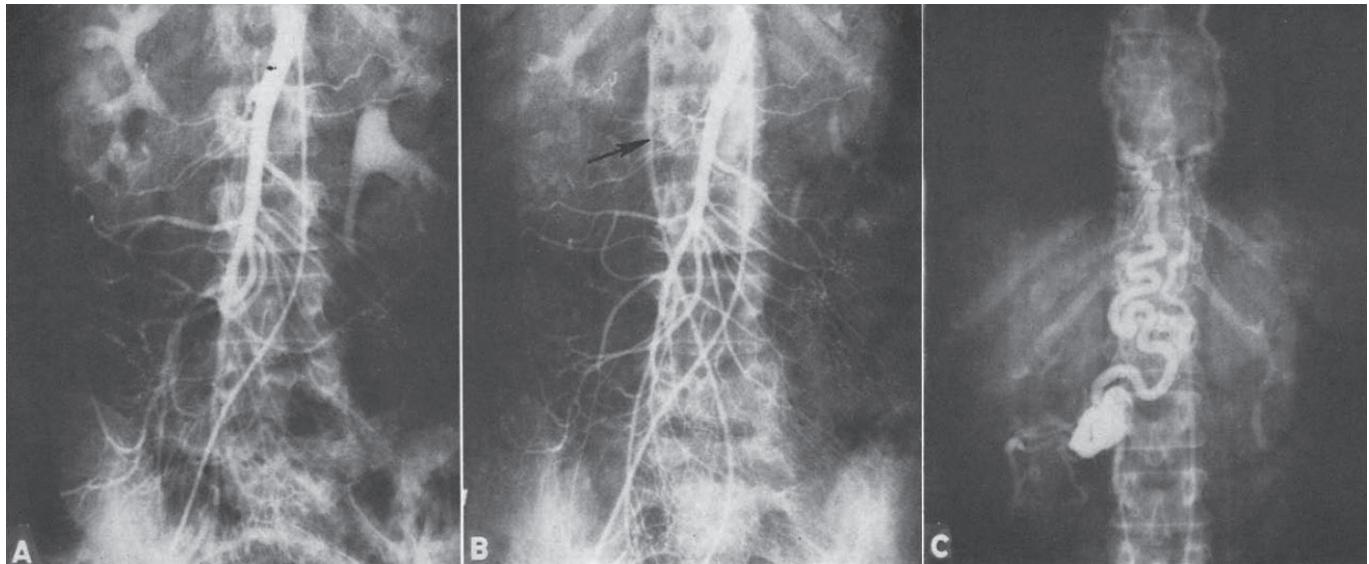


図 2. 41 歳女性. 進行肝硬変に伴う食道静脈瘤からの出血.

A. 術前上腸間膜動脈造影. 正常径の上腸間膜動脈およびその末梢枝が認められる.

B. バソプレッシン 0.1 単位 /mL/ 分投与中の上腸間膜動脈造影. 全ての枝に中等度の収縮が認められる. もう 1 本のカテーテルを臍静脈の枝に挿入し (矢印), バソプレッシン投与前後の門脈圧を直接測定した.

C. 臍静脈枝の造影で, 門脈体循環シャントによる内胸静脈が描出されている.

バソプレッシン投与のほぼ直後に止血した. 臍静脈カテーテルの記録では, 投与前は $400\text{mmH}_2\text{O}$ であったが, 投与後は $180\text{mmH}_2\text{O}$ に低下した. バソプレッシンは 6 日間, 間欠的に投与を継続し, その後手術室に移送して, 門脈体循環シャント術に成功した. バソプレッシン投与は術中も継続し, 十二指腸の授動, 下大静脈, 門脈の遊離に際しても比較的出血の少ない状況下で容易に行なうことができた.

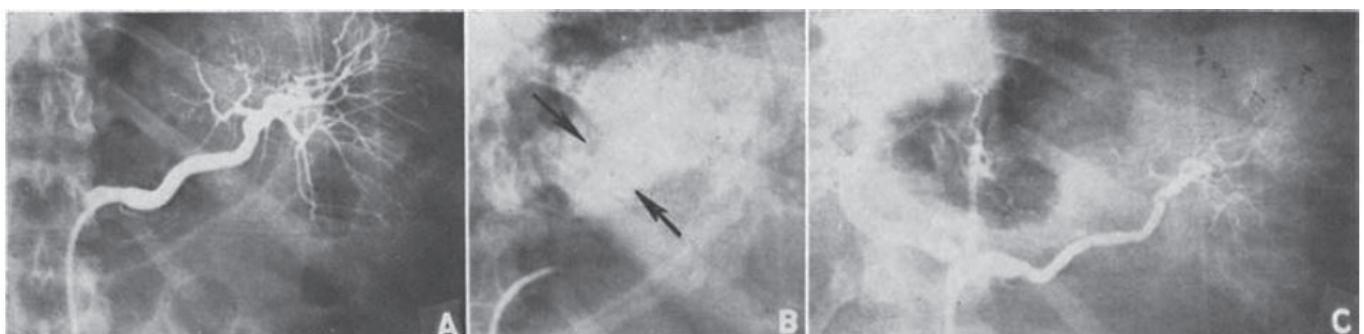


図 3. 28 歳女性. 脾炎後の脾静脈閉塞. 大量上部消化管出血に対して血管造影を施行.

A. 選択的脾動脈造影. 脾が内側に変位しているが, 動脈相ではその他に異常を認めない.

B. 静脈相では, 拡張した胃静脈瘤から胃への造影剤血管外漏出が認められ, 脾静脈閉塞に伴う胃静脈瘤からの出血とした臨床的判断が裏付けられた.

C. 高度肥満があり手術は高リスクのため, 脾血流を減少させ胃静脈瘤への血液量を減少させる「化学的脾摘」を試みた. バソプレッシン 0.2 単位 /mL/ 分を, 経カテーテル的に脾動脈に投与した. 投与中の脾動脈造影では, 脾動脈の中枢および末梢の高度収縮が認められた. 脾動脈内の末梢抵抗の増加のため, 血管造影に際して腹腔動脈への逆流が認められ, 左胃動脈, 肝動脈が造影された. バソプレッシン投与開始数分後に止血し, 投与量を 4 日かけて漸減し, 再発は見られなかった.

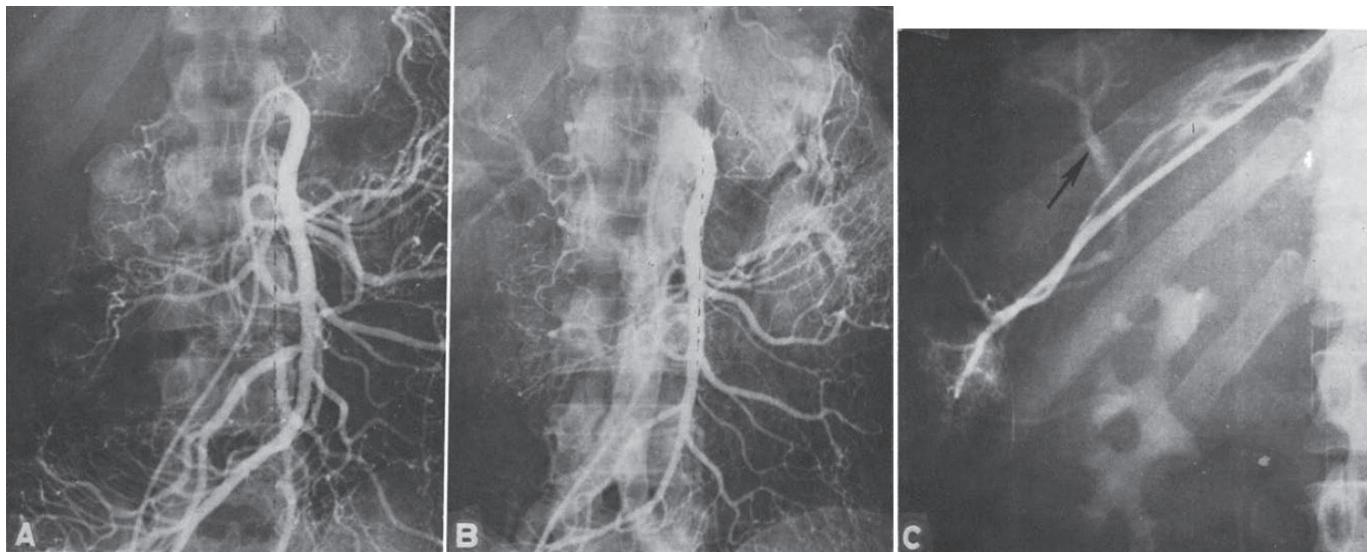


図 4. 48 歳男性。食道静脈瘤から大量出血の既往が 2 回あり、待期的門脈体循環シャント術のために入院。手術当日の朝、脾静脈、門脈の開存性評価のため選択的腹腔動脈造影、上腸間膜動脈造影を施行した。静脈相で脾静脈、門脈が良好に描出され、静脈瘤の存在も確認できた。カテーテルを上腸間膜動脈に置き、バソプレッシン 0.1 単位 /ml/ 分の投与を開始した。手術中の門脈圧低下をはかるため、この状態で手術室に移送した。

A. 投与前の上腸間膜動脈造影。

B. バソプレッシン投与中の上腸間膜動脈造影。すべての分枝の収縮が認められる。腹部大動脈への逆流は、腸間膜血管床の末梢抵抗上昇を反映するものである。

C. バソプレッシン投与中の門脈圧低下を記録するため、肝静脈楔入圧を投与前後で測定した。楔入圧は、投与前 400mmH₂O、投与中は 200mmH₂O に低下した。楔入状態での静脈撮影では、門脈枝の逆行性造影が認められる（矢印）。

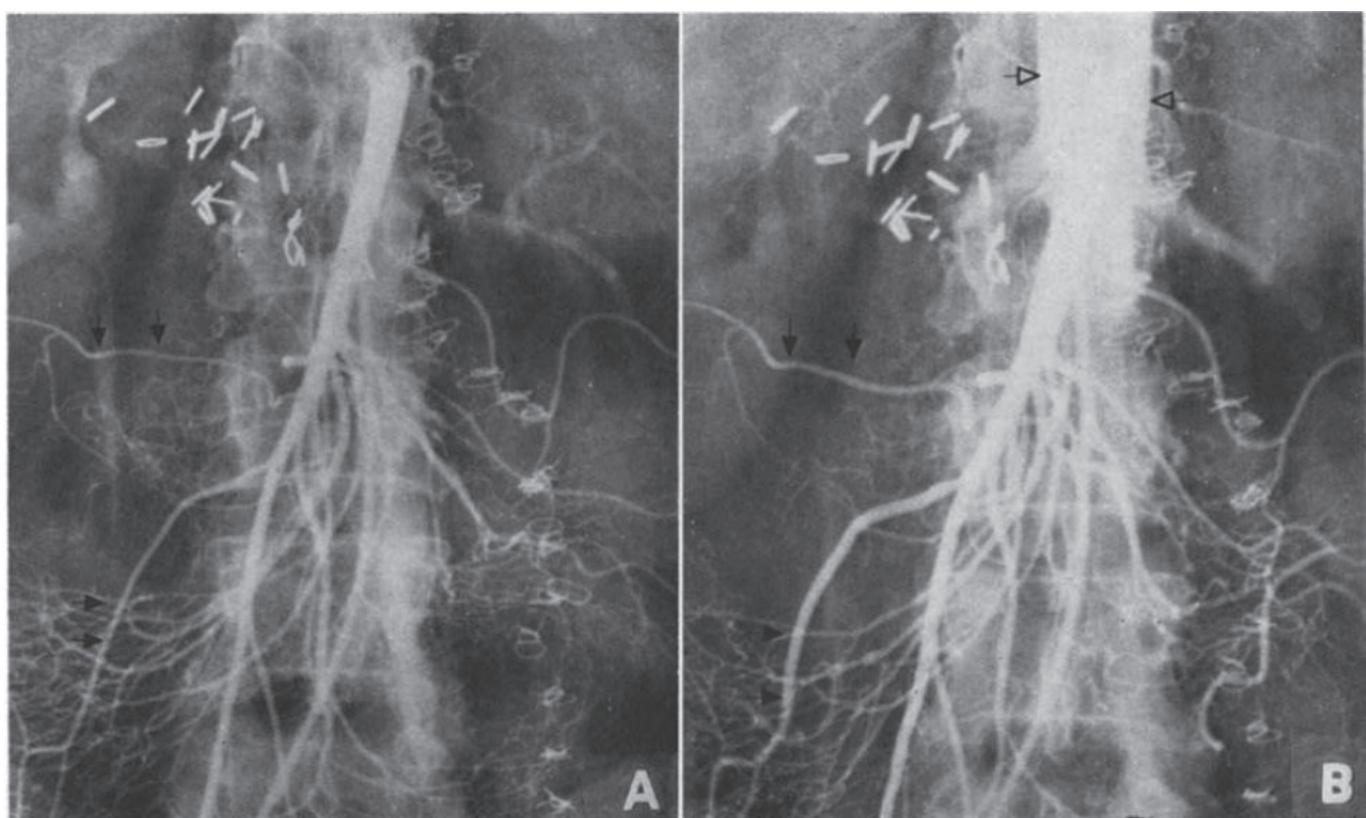


図 5. 門脈体循環シャント術中の門脈圧低下を目的とする術前バソプレッシン投与

A. 術前上腸間膜動脈造影。

B. バソプレッシン 0.2 単位 /mL/ 分投与中の上腸間膜動脈造影。末梢抵抗増加を反映して、上腸間膜動脈近位枝の拡張（黒矢印）、腹部大動脈への逆流（白矢印）が認められる。バソプレッシンによって、門脈圧は 50% 低下した。

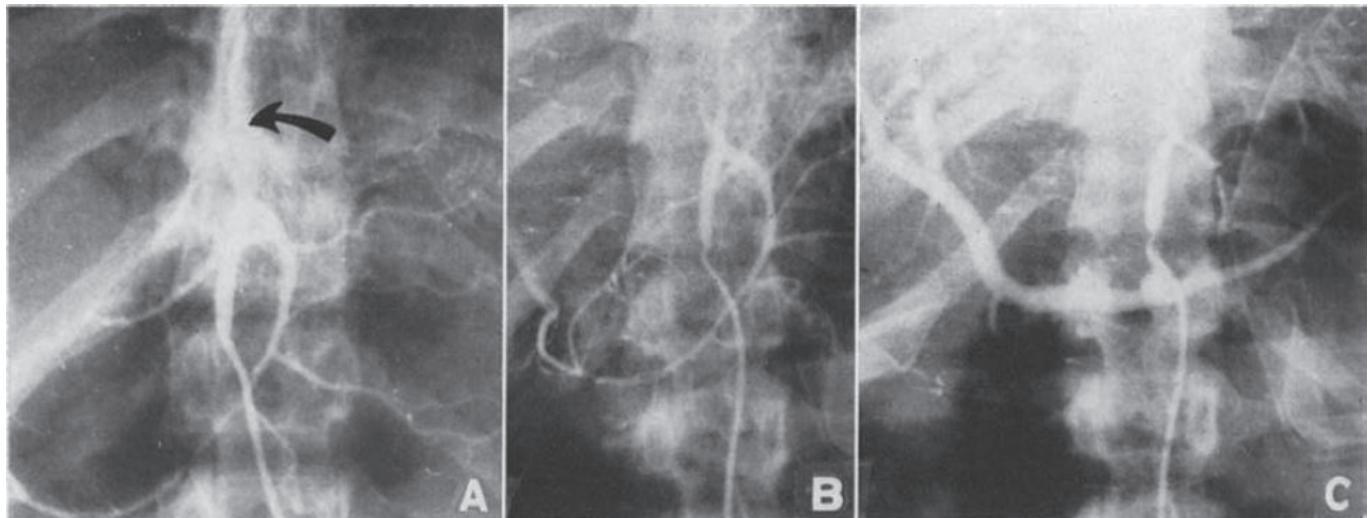


図6. バソプレッシンの左胃動脈内投与による出血性胃潰瘍の治療.

A. 選択的左胃動脈造影. 胃体部小弯に造影剤の血管外漏出が認められる(矢印). 手術にて活動性出血を伴う胃潰瘍が確認された. 合併する脾炎のため胃の授動が著しく困難で, 胃切除は行なわず, 幽門形成術, 迷走神経離断術を行なった. 潰瘍は縫合し, 出血はコントロールされた.

B. 術後8日, 上部消化管の大量出血が再発した. 左胃動脈造影の再撮影の連続写真で, 再び胃体部小弯に左胃動脈の枝から造影剤の血管外漏出が認められた.

C. バソプレッシン0.2単位/mL/分投与中の左胃動脈造影. 左胃動脈のすべての分枝に強い収縮が認められる. 胃動脈の末梢抵抗増大のため, 腹腔動脈が逆行性に造影されている. 投与開始数分後に止血. その後4日間, 間欠的にバソプレッシン投与を続け, 再出血はなく, 患者は順調に回復した.

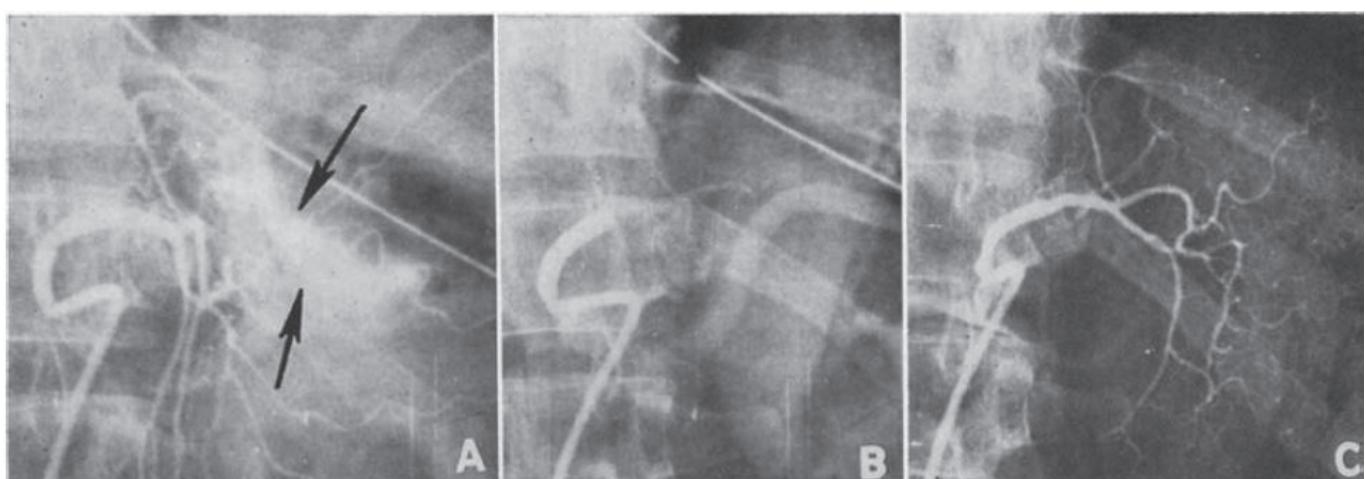


図7. バソプレッシンの左胃動脈内投与によるMallory-Weiss症候群からの出血の治療

A. 選択的左胃動脈造影. 左胃動脈の枝から, 胃噴門への大量の造影剤血管外漏出が認められる. 食道内視鏡で, 食道噴門移行部に活動性出血を伴う裂傷が確認された.

B. バソプレッシン0.6単位/mL/分投与中の選択的血管造影. 左胃動脈が中ほどで完全に途絶している. この量のバソプレッシンは, 末梢および中枢動脈の収縮を来たし, 患者は腹痛を訴えた.

C. バソプレッシン投与量を0.2単位/mL/分に減量した. 左胃動脈末梢枝に中等度の収縮が見られ(図7Aと比較), 近位枝の完全閉塞は認められない. この量で出血はコントロールされ, 腹痛の訴えもなかった. バソプレッシン投与を3日間継続し, 再出血はなく, 患者順調に回復した.