

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本消化器病学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>要望する品目</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>モノエタノールアミノレイン酸塩</p>
	<p>関連企業名 (ある場合)</p>	<p>オルダミン注射用 1 g</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本肝臓学会、日本消化器病学会、日本消化器内視鏡学会、日本 IVR 学会、日本門脈圧亢進症学会、 (選定理由) 胃静脈瘤の診断および治療にかかわる学会を選定した</p>
<p>募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの</p> <p><input type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌[※]等で公表されているもの</p> <p>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</p> <p><input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの</p>	
<p>要望内容 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p> <p>胃静脈瘤の硬化退縮</p>	

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>バルーン閉塞下逆行性経静脈塞栓術に用いる場合 用時、1バイアルあたり 10mL の血管造影用 X 線造影剤を加えて 5%溶液に調製する。</p> <p>通常、成人には静脈から逆行性に胃静脈瘤の排血路にバルーンカテーテルを挿入し、バルーンを拡張させ排血路を閉塞させた後、カテーテルを通じて 5%モノエタノールアミノレイン酸塩として 4~40mL を胃静脈瘤内に注入する。注入量は、静脈瘤の状態及び患者の病態により適宜増減するが 1 回注入にあたり最高 0.4mL/kg までとする。</p>
	<p>備考</p>	<p>(特記事項等)</p> <p>「用法・用量に関する使用上の注意」において「本剤を胃静脈瘤に対してバルーン閉塞下に投与する前に、他の排血路を血管塞栓用コイル等にて塞栓し、本剤がなるべく流出しないようにすること。」を追記する。</p> <p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)</p>
<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約 800 人 <推定方法> 日本門脈圧亢進症学会により、2002 年 7 月に 479 施設 580 科を対象に実施されたアンケート調査¹⁾の結果、159 施設 161 科にてバルーン閉塞下逆行性静脈塞栓術(以下、BRTO)が 1990 年の初回症例から累積して総計 2890 例で実施されていた。このアンケート結果から類推すると 2002 年当時の BRTO の年間施行数は 460 症例前後と類推できる。緊急を要する疾患であることより未治療の患者が放置されることは少ないことから、対象患者は多くても BRTO 施行患者の倍の年間 800 人程度と推定される。</p>	

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>孤立性胃静脈瘤はいったん破裂すると血流が速いゆえ多量の出血を来たすため死亡率は 45~55%²⁾³⁾⁴⁾に達すると報告されている。また、過去の報告³⁾⁵⁾から胃静脈瘤の 1 年、3 年、5 年累積出血率は 3.8~16%、9.4~36%、9.4~44%と報告されており、アの生命に重大な影響がある疾患に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>孤立胃静脈瘤に対する BRTO は本邦の金川らによって開発された治療法であり⁶⁾、我が国で発展した治療手技である。硬化剤としてモノエタノールアミンオレイン酸塩が使用される。現在、我が国において孤立性胃静脈瘤を消失させる治療法は薬事承認ないし保険収載されておらず、このような観点からはアの既存の療法が国内にないに該当する。</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
<p>備考</p>	<p>胃静脈瘤の治療として、急性期の出血時の治療として内視鏡による n-ブチル-2-シアノアクリレート⁷⁾の注入療法がある。出血予防では門脈圧を低下させる経頸静脈的肝内門脈大循環シャント (以下 TIPS) がある。n-ブチル-2-シアノアクリレートは国内承認されたが、TIPS で使用する金属ステントは医療機器として我が国では薬事承認されていない。</p>

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input type="checkbox"/> 未実施 <input checked="" type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了 [国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要]	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所 下線	
	臨床試験登録ID	JMA-IIA00191
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	<u>胃静脈瘤の硬化退縮</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	<u>10%モノエタノールアミノレイン酸塩を同量の血管造影剤で希釈した 5%モノエタノールアミノレイン酸塩溶液を最大 0.4 mL/kg の注入量で胃静脈瘤内に投与し、その状態を 12~30 時間保持する。単回投与 (Day 1) または 2 回投与 (Day 1, Day 2)。</u>
	中間解析又は最終解析結果の概要	試験実施中
	備考	2015年8月末で最終登録終了。予定通り45例集積見込み。2015年12月末で最終経過観察終了。
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	[論文等における試験成績の概要] ※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所 下線	
	根拠とする論文等の名称	
	臨床試験登録ID	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量	

	(または用法・用量に関連する事項)									
	試験成績の概要									
	特に優れた試験成績と判断した理由									
	希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由(該当する場合に記載する。)									
	備考									
先進医療 B での実績	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 [先進医療 B の概要] 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所には下線 <table border="1"> <tr> <td>臨床試験登録 ID</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>実績の概要 (結果が得られている場合)</td> <td></td> </tr> </table>		臨床試験登録 ID		効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)		用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)		実績の概要 (結果が得られている場合)	
臨床試験登録 ID										
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)										
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)										
実績の概要 (結果が得られている場合)										

	備考	
--	----	--

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) PubMedにて、検索式：BRTO[All Fields] OR "Balloon occluded retrograde transvenous obliteration"[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]にて、1980年以降でモノエタノールアミノレイン酸塩（以下、本剤）を使用した5件の海外報告があった。このうち再出血率および静脈瘤治癒率が検討されていた4件を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) J Vasc Interv Radiol. 2014;25:355-61.⁷⁾

米国の単施設にて出血性の胃静脈瘤の患者に対して、TIPSを行った27例の患者と23例のBRTOを行った患者について後ろ向きに検討を行った。12ヶ月後の胃静脈瘤からの再出血率はTIPSが11%、BRTOは0%であった。

2) Clin Mol Hepatol. 2012;18:368-74.⁸⁾

韓国にて出血性の胃静脈瘤に対して本剤を使用したBRTOを施行した多施設症例183例を後ろ向きに解析した。フォロー可能であった症例の52.3%で胃静脈瘤が消失し、72.8%が著明に縮小した。3年無出血生存率は74.8%であった。Child-Pough分類Cでは有意に再出血率が高かった。

3) J Gastroenterol Hepatol. 2009;24:372-8.⁹⁾

韓国にて胃静脈瘤に対してシアノアクリル酸を使用した内視鏡的硬化療法(EBO群)と本剤を使用したBRTO群の成績を後ろ向きに調査した。EBO群13例およびBRTO群14例の再出血率はそれぞれ71.4%および15.4%であり有意にBRTO群で再出血率が少なかった。

4) AJR Am J Roentgenol. 2007;189:W365-72.¹⁰⁾

韓国にて49例連続して施行した本剤を使用したBRTOにおいて、臨床的治療成功率は79.6%であった。

<日本における臨床試験等※>

PubMedにて、検索式：BRTO[All Fields] OR "Balloon occluded retrograde transvenous obliteration"[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized

Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial)にて検索した結果、1980年以降で12件の我が国からの報告がある。いずれも後ろ向きの研究であったが全て5%の本剤が使用されていた。このうちBRTOの長期予後について記載のある英語文献3件を抽出した。

1) **BMC Med Imaging. 2010;10:2.**¹¹⁾

破裂の既往およびリスクのある胃静脈瘤の患者47人にBRTOを行った。最初のBRTO施行後5日後のCTで血栓化がなければ7日毎に血栓化するまで繰り返しBRTOを行った。37人の患者がBRTOに成功し、最終的に29人は完全な血栓化に成功し、8人はシャントが残存した。5年間の累積無再発率は90%であり、シャントが残存した症例2例が再発した。

2) **AJR Am J Roentgenol. 2002;178:1167-74.**¹²⁾

連続的に24人の患者に対してBRTOを施行した。11例は急性出血例であり、13例は予防例であった。出血例のうち6例は止血用胃圧迫バルーンで、5例は内視鏡的に一次止血が行われた。88% (21/24例) がBRTOに完全成功し、部分成功は2例であった。11例の出血例のうち9例は完全成功であり、2例は部分成功であった。2例の部分成功の患者のみから1週間以内に再出血が生じた。

19例の患者は3ヶ月後の内視鏡検査にて胃静脈瘤が完全消失した。8例の患者は食道静脈瘤の悪化を認め、内視鏡的治療が行われた。死亡率は4%(1例)であった。11例は血尿を認めたが腎障害は認めなかった。

3) **Radiology. 1999;211:349-56.**¹³⁾

胃静脈瘤破裂の危険性があり胃腎シャントのある20例の患者に対してBRTOを施行した。全ての手技は成功した。3例の患者では肝性脳症が著明に改善した。3ヶ月後の内視鏡にて15例の患者の胃静脈瘤が消失し、5例の患者で静脈瘤が縮小した。19例の患者は再発がしなかった。3例に食道静脈瘤の悪化が認められた。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

BRTOに関する総説およびメタ・アナリシスが1件報告されている。

1) **Dig Dis Sci (2015) 60:1543-1553**

急性出血あるいは出血のリスクのある胃静脈瘤患者について少なくとも10例以上BRTOが行われている文献を収集し、ランダムエフェクトモデルにて、技術的成功率、臨床的成功率(再発または再出血なし、若しくは画像診断にて静脈瘤の閉塞)、合併症について評価した。24文献の1016症例が適確基準に合致した。技術的成功率は96.4% (95% CI 93.7, 98.3%; $Q = 3,269.26$, $p < 0.01$, $I^2 = 99.39\%$)、臨床的成功率は97.3% (95% CI 95.2, 98.8%; $Q = 3,105.91$, $p < 0.01$, $I^2 = 99.29\%$)であった。重大な合併症は2.6% (95% CI 1.1, 4.6%; $Q = 3,348.98$, $p < 0.01$, $I^2 = 99.34\%$)に生じ、食道静脈瘤の再発率は33.3% (95% CI 24.6, 42.6%; $Q = 7,291.75$, $p < 0.01$, $I^2 = 99.74\%$)であった。BRTOは有効で安全な胃静脈瘤の治療と結論された。なお、メタ・アナリシスで選択されている

24 文献はすべて後ろ向きの報告であり、21 文献は硬化剤として 5%の本剤が使用されていた。

(3) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 本邦からの報告 Pub Med にて以下の検索式にて検索を行った。brto[All Fields] OR "balloon occluded retrograde transvenous obliteration"[All Fields] AND English[lang]。258 件が該当し、そのうち 180 件が本邦よりの報告であった。

2) 日本門脈圧亢進症学会により、2002 年 7 月に 479 施設 580 科を対象に実施されたアンケート調査¹⁾の結果、BRTO は 159 施設 161 科で、1990 年の初回症例から累積して総計 2890 例に施行されていた。

(4) 上記の（1）から（3）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

胃静脈瘤に対する本剤を使用した BRTO は我が国で開発された治療法であり、海外であまり行われていない。また、前向きの比較試験は行われておらず、有効性に関しては単アームの検討あるいは後ろ向きの検討しかなされていない。胃静脈瘤破裂時は致死的な状態であり、出血時には患者自身から臨床試験の同意を得られるような状況でなく、緊急性の高い疾患である。従って、比較試験を行うことは非常に困難と言える。BRTO は、多くの臨床経験、治療手技の改良によって現在では、もっとも効果的な胃静脈瘤の治療法の一つとして我が国では認識されている。日本消化器病学会は平成 24 年に日本医師会の治験薬候補として本剤を推奨し採択された。平成 25 年より国立国際医療研究センターを中心に本剤を用いた医師主導治験が計画され PMDA の薬事戦略相談を経て、平成 26 年より、全国 8 施設で医師主導治験が実行されている。

効能・効果については、BRTO は急性出血の一次止血には行われないため、現在の本剤の食道静脈瘤を参考に「胃静脈瘤の硬化退縮」と記載することが妥当と判断した。

<要望用法・用量について>

用法として、BRTO で使用することから、「バルーン閉塞下逆行性静脈塞栓術に用いる場合」とし、食道静脈瘤に対する経内視鏡的食道静脈瘤硬化療法と区別して記載することが妥当と考える。

胃静脈瘤に対する本剤の薬理作用については食道静脈瘤に対する薬理作用と全く同じと言ってよく、静脈瘤内で局所的に作用する。排出血路をバルーンで閉塞し本剤を静脈瘤内注入するという観点においても、内視鏡と血管用カテーテルという治療アプローチは異なるものの原理は同じである。また、食道静脈瘤と胃静脈瘤はいずれも肝硬変および門脈圧亢進症が原因であり、患者の全身状態も大きな変わりはない。したがって、食道静脈瘤の調整法に準じて、血管造影用造影剤で 5%に調整することが妥当と考える。実際に多くの文献で 5%に調整した本剤が使用され、実施中の医師主導治験でも同様の調整が行わ

れている。

注入量については安全性に問題なければ透視下に胃静脈瘤内を充填できるまで注入するのが一般的である¹⁾。静脈瘤の大きさや排血路の状態は個々の症例で異なり治療歴にも影響される。これまでの使用実績からは4~40mL程度を注入することが多い。消化器内視鏡ガイドライン第3版(2006年)の「20.食道胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン VI 硬化剤の薬理作用と作用機序」には、全身に多量の本剤が逸脱するとヘモグロビン尿や腎障害の合併等をきたすとして本剤5%溶液の使用量は0.4mL/kg以内とする旨が記載され¹⁴⁾、多くの施設でBRTOに対しても最高用量を制限して行われている¹⁾。したがって、通常、本剤5%溶液を4~40mL注入し、静脈瘤の状態及び患者の病態により適宜増減するが1回注入あたり最高0.4mL/kgまでとするのが妥当と考える。

治療効果の減弱や副作用に大きく起因する硬化剤の大循環への流出を、その原因となる胃腎シャント以外の排血路を本剤注入前に、血管塞栓用コイル、50%ブドウ糖、あるいはエタノール等で塞栓しておくことで防止することが重要である。このことを注意喚起するために、「用法・用量に関する使用上の注意」において「本剤を胃静脈瘤に対してバルーン閉塞下に投与する前に、他の排血路を血管塞栓用コイル等にて塞栓し、本剤がなるべく流出しないようにすること。」を追記することが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

肝硬変の病態の一つとして門脈圧亢進症状があり、側副血行路として食道・胃静脈瘤などが発達する。その破裂時には大量出血により致命的な転帰となることも少なくない。食道静脈瘤に対しては、一次止血や、静脈瘤の消退静脈瘤を目的にゴムバンドで結紮する内視鏡的静脈瘤結紮術(EVL)や排血路を内視鏡的にバルーンで圧迫し硬化剤を静脈瘤内に注入する内視鏡的硬化療法(EIS)などの内視鏡的治療が行われている。

一方、胃静脈瘤については、血行動態から、すだれ状静脈を介して食道静脈瘤と連続するものと、食道静脈瘤との交通はなく孤立性に存在するものの大きく2種類に分類される。前者は胃噴門部にできることが多く、硬化剤を食道静脈瘤に対して注入することで胃静脈瘤内にも到達するため、食道静脈瘤に対するEISを行うことで治療可能である。

後者の孤立性胃静脈瘤は食道静脈瘤と交通がなく、ほとんどが胃穹窿部にでき巨大なものが多い。排血路として太い胃腎シャントを有することが多い。そのため、食道静脈瘤のように排血路を内視鏡的にバルーンで圧迫することが不可能である。またEVLも静脈瘤が大きいために困難であり、一時的に結紮できても脱落したり、再出血を助長する可能性がある。このように内視鏡的治療では孤立性胃静脈瘤の治療は困難である。

孤立性胃静脈瘤の治療として有効とされるのは、内視鏡を用いた組織接着剤の胃静脈瘤内への直接注入と、血管カテーテルを使用したBRTOである。組織接着剤であるn-ブチル-2-シアノアクリレートは、平成25年に医療機器として承認されたが、胃静脈瘤に注入すると、瞬間的に重合し胃静脈瘤の中に血栓が形成される。そのため一時的および短期的な再出血予防について一定の効果をもつ。しかしながら、治療後も静脈瘤の流血路および排血路が残存し、再び胃静脈瘤が発達する 경우가多く、長期的な再出血予防効果は期待できない。そのため頻回の治療が必要である。また、治療手技的な熟練度を要し全ての施

設において可能な治療とも言えない。

BRTO は、我が国の金川らが開発した治療法であり、血管用カテーテルを逆行性に排血路の胃腎シャント内に挿入し、胃腎シャント内でバルーンを拡張させることで排血路を遮断させる。次にカテーテルより硬化剤を注入し、排血路から胃静脈瘤にいたるまで血管内皮障害とそれに伴う血栓を形成させ、静脈瘤の消失を期待する治療法である。その原理は食道静脈瘤に対する EIS と大きな変わりはなく、内視鏡ではなく血管カテーテルを使用したバルーンによる排血路の閉鎖と硬化剤の注入で、胃静脈瘤の完全閉塞を長期的に得られる可能性も高い。排血路のバリエーションは様々であり、胃腎シャント以外の小さな排血路をコイルなどで閉塞させる方法や、バルーン閉塞時間などに施設間による多少の差異がある。硬化剤としてはモノエタノールアミノレイン酸塩が使用される。BRTO は、n-ブチル-2-シアノアクリレートによる一次止血後の長期的な再発予防あるいは止血用胃圧迫バルーンによる姑息的な止血後の再出血予防として行われる。また、未破裂の胃静脈瘤に対する予防的治療としても行われる。側副血行路を閉塞させるために、BRTO 後に食道静脈瘤の悪化を来すこともあるが、食道静脈瘤に対しては既存の内視鏡治療があり大きな問題とならない。胃腎シャントが原因による肝性脳症は本治療により改善することが期待され、門脈血流の増加により肝機能も中長期的には改善することも期待できる。

海外では、コントロール不能な食道・胃静脈瘤の治療に対して、内視鏡治療の後に、別の側副血行路を作成する経頸静脈的肝内門脈大循環シャント(TIPS)を行うこととされている。しかし、術後の肝性脳症の悪化が懸念されることと、金属ステントが1-2年で閉塞する問題があり、我が国では先進医療(19番)として一部の施設で行われているのみである。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 現在、医師主導治験が実施されており、本試験にて良好な結果が得られれば特に追加の試験は必要ないと考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) 国分茂博、ほか：わが国における胃静脈瘤の診断と治療。日門充会誌，2004;10:72-78
- 2) Sarin SK. et al. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatology 1992;16:1343-1349.
- 3) Kim T. et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. Hepatology 1997;25:307-312.
- 4) Trudeau W. et al. Endoscopic injection sclerosis in bleeding gastric varices. Gastrointest Endosc 1986;32:264-268.

- 5) Tajiri T. et al. The natural history of gastric varices. *Hepato-Gastroenterology* 2002;49:1180-1182.
- 6) 金川博史、ほか：バルーン下逆行性経静脈的塞栓術(Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration) による胃静脈瘤の1治験例. *日消誌* 1991;88:1459-1462.
- 7) Sabri SS. et al. Short-term rebleeding rates for isolated gastric varices managed by transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25:355-61.
- 8) Kim YS. et al. Clinical outcomes of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for the treatment of gastric variceal hemorrhage in Korean patients with liver cirrhosis: a retrospective multicenter study. *Clin Mol Hepatol.* 2012;18:368-74
- 9) Hong CH. et al. Treatment of patients with gastric variceal hemorrhage: endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus balloon-occluded retrograde transvenous obliteration. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:372-8.
- 10) Cho SK. et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric varices: outcomes and complications in 49 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:W365-72
- 11) Katoh K. et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric varices: the relationship between the clinical outcome and gastrosplenic shunt occlusion. *BMC Med Imaging.* 2010;10:2.
- 12) Kitamoto M. et al. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration of gastric fundal varices with hemorrhage. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178:1167-74
- 13) Hirota S. et al. Retrograde transvenous obliteration of gastric varices. *Radiology.* 1999;211:349-56.
- 14) 消化器内視鏡ガイドライン第3版,監修 日本消化器内視鏡学会, 医学書院, 2006年