

血管塞栓物質としての「ヒストアクリル®」の臨床使用成績について

日本消化器内視鏡学会保険対策委員会、日本消化器内視鏡学会付置研究会

ヒストアクリル®は、NBCA (n-butyl-2-cyanoacrylate) を主成分とする医療用接着剤で、現在国内では、製造販売元のビー・ブラウンエースクラップ株式会社が、皮膚創傷に対する組織接着剤として承認を取得し、販売を行っている。一方、実際の臨床の現場においては、門脈圧亢進症における門脈-大循環系の側副血行路である食道・胃静脈瘤に対する内視鏡治療においても、造影剤であるリピオドール®を混合の上、広く使用されている現状にある。

海外においては、ドイツ、イギリス等 CE マーク取得国、オーストラリア、韓国等において『食道・胃（胃底部）静脈瘤に対する硬化療法』として既に認可されており、本邦同様、広く臨床で使用されている。食道・胃静脈瘤は、一度破綻すれば高い確率で致命的要因となることが知られており、本邦においても早期にヒストアクリル®による静脈瘤治療の認可および『胃静脈瘤に対する内視鏡的治療法（組織接着剤注入法）』の確立が望まれている。なお、米国、英国及び日本においては、それぞれ静脈瘤治療ガイドラインに本療法が収載されている。

胃静脈瘤に対するヒストアクリル®の安全性と有用性については、海外の薬事承認取得で採用された Expert Report (「Histoacryl®」 For the treatment of haemorrhage of oesophageal and gastric fundus varices : 1996) において、生物学的な毒性が存在せず、一般的な硬化療法と比較して、出血再発率や死亡率が低いことから認められている。

NBCA は、動脈の血管内栓塞および動脈と動静脈奇形の治療のために Interventional Radiology で 15 年以上臨床的に使用されてきた (Vinters et al. 1985)。加えて、食道および胃底部の静脈瘤栓塞のために使用されてきた (Ramond et al. 1989, Feretis et al. 1990, Soehendra et al. 1991)。Soehendra et al. (1991) は、患者 168 例で NBCA を使用した後ろ向きの方非対照試験で、1%ポリドカノールを用いた従来の硬化療法で治療された歴史的対照と比較して、出血の再発率が 60%減少することを報告した (30%から 12%に減少)。同時に、院内死亡率も 32%から 12%に減少した。NBCA による静脈瘤栓塞の合併症の発生率は、硬化療法 (ポリドカノール) と同様であった。胃静脈瘤出血例に対する NBCA 注入法は止血率が 93%~100%と高く、再出血率も低い結果であった(表 1)。

表 1 : 治療試験の要約 (併用 : シアノアクリレート+ポリドカノール)

| 著者 | 治療 | 患者 (n) | 活動性出血 | | 止血 % | 再発性出血 |
|-------------------------------|-----------------|-----------|-------|------|---------|---------------|
| | | | n | % | | |
| Gotlib et al. 1984 | シアノアクリレート のみ | 96 | 21 | 22 | 95 | 36% (9 ヶ月) |
| Ramond et al. 1986 | シアノアクリレート のみ | 49 | 15 | 31 | 93 | 42% (1 年) |
| Feretis et al. 1990 | 併用 | 67 | 18 | 78 | 96 | 11.9% |
| Rauws et al. 1991 | 併用 | 39 | 27 | 69 | 100 | 41% (3 ヶ月) |
| Mostafa et al. 1993 | 併用 | 100 | 100 | 100 | 100 | 10% |
| Pretis et al. 1993 | 併用 | 29 | 18 | 62 | 100 | 6.1% |
| Dal Monte et al. 1994 | 併用 | 71 | 36 | 51 | 94 | 10.6% |
| Thakeb et al. 1995 | 併用 | 58 | n.d. | n.d. | 100 | 8.6% |
| Binmoeller, Soehendra 1995 | 併用 | 407 | 258 | 63 | 100 | 10.1% |

また、FDAの承認の下に行われた臨床研究においては、門脈圧亢進症（80例）および脾静脈血栓症（12例）の患者に対しヒストアクリル®：リピオドール＝1：1の割合で注入が行われた。その結果、門脈圧亢進症群では、80例中4例（5%）で0～72時間、76例中5例（6.5%）で72時間～3ヵ月、また51例中9例（17%）で3ヵ月～1年に、胃静脈瘤からの再出血がみられている。脾静脈血栓症群（n=12）では、2例（17%）で0～72時間に早期再出血がみられ、1例（8%）で72時間～3ヵ月に再出血し、1年生存は大部分の患者に併在する悪性腫瘍により6例（50%）のみであったが、慢性期（3ヵ月～1年）の再出血はみられなかった。これらの有効性、安全性に関する結果は、既に国内外で発表された研究発表の優れた結果と同等であり、日本消化器内視鏡学会付置研究会においても、ヒストアクリル®が胃静脈瘤に対し安全、有効かつ経済的であると結論付けられた。

さらに、国内における臨床データとしては、多くの臨床経験が文献として報告されている。「Histoacrylを用いた胃静脈瘤硬化療法」（東京慈恵会医大内視鏡科 鈴木博昭他、Prog of Digest Endosc. 33：1988）、「孤立性胃静脈瘤出血に対する α -cyanoacrylate monomerによる硬化療法の有用性について」（福島県立医科大学第2内科 小原勝敏他、Gastroenterol Endosc 31,1989）、「Ethanalamine Oleate Versus Butyl Cyanoacrylate for Bleeding Gastric Varices：a Nonrandomized Study（出血性胃静脈瘤に対するオレイン酸エタノールアミン対ブチルシアノアクリレートの非無作為化試験）（久留米大学 第二内科 於保和彦他、Endoscopy 27、1995）および「胃静脈瘤出血に対する緊急内視鏡的硬化療法—とくにHistoacryl®法の手技と臨床的有用性について—」（東京女子医科大学附属第二病院外科 成高義彦他、東女医大誌 68巻11・12号 2000）」においては、他の薬剤による硬化療法に比べ、ヒストアクリルを用いた硬化療法の止血率が有意に高いことが示されている。

2000年に日本消化器内視鏡学会付置研究会である「食道胃静脈瘤治療のための内視鏡的病態生理研究会」（代表世話人：小原勝敏）が中心となって、胃静脈瘤に対する組織接着剤（cyanoacrylate系薬剤：CA）注入法の現況を把握するために、研究会に登録された全国56施設に対し大規模なアンケート調査を施行し、各医療機関で実施された全ての症例について情報を収集した。調査期間は1988年～1997年の10年間であった（資料1）。CAを使用している施設が56施設中48施設（78.6%）もあり、今後CA（Histoacryl（HA）、 α -cyanoacrylate monomer（ α -CA））を使用する可能性ありと答えた施設を含めると91.1%になる。48施設で施行された症例数が1039例で、そのうちHAの使用が71.0%を占めた。胃静脈瘤出血に対する止血率は、 α -CA群92.7%、HA群95.3%、全体で94.9%と良好な成績であった。CA全体の合併症は7.2%で死亡率は1.25%であった。死亡原因としては、CA注入法の手技が熟練していない初期の症例で静脈瘤出血を止血できなかったためであった。CA自体の合併症としては重篤なものはない。以上のように、日本消化器内視鏡学会付置研究会が施行した大規模な調査研究において、CAの安全性と有用性が示された。

2007年に日本消化器内視鏡学会付置研究会である「静脈瘤標準化研究会」（代表世話人：小原勝敏）が中心となって、過去5年間におけるCA注入法に関するアンケート調査を施行した（資料2）。今回は付置研究会関連施設17施設を対象に各医療機関において実施された全症例の情報を収集した。総症例数は839例（出血例395、待機例111、予防例333）であった。HAの使用については、2000年の調査と同じく71%を占めた。胃静脈瘤出血例の止血率は96.7%、救命率は98.2%と2000年時よりも良好な結果であった。CA全体の合併症は3.8%、死亡率は0.3%と2000年の調査に比べ、減少していた。今回は待機例、予防例についても調査を行った。待機・予防例は444例であり、出血例を上回っていた。とくに予防例は全体の40%を占めていた。待機・予防例の合併症は3.2%、死亡例0.5%と出血例とは差がなかった。CA注入法施行後の出血再発率は3.2%、非出血再発率は15.8%と良好な結果であった。以上のアンケート調査から、CA注入法は2000年に比較して、さらに安全かつ効果的な治療法として進化していることが明らかになった。

資料 1

— 組織接着剤 (cyanoacrylate 系薬剤) 注入法の全国アンケート調査 —
(日本消化器内視鏡学会付置研究会 2000 年)

1. アンケート調査協力施設

- ・全国 56 施設 (内科 41 施設、外科 15 施設)
 - CA を使用している : 48 施設 (78.6%)
 - CA を今後使用する可能性あり : 7 施設 (12.5%)
 - CA を使用する予定はない : 5 施設 (8.9%)
- ・調査期間 : 1988 年～1997 年の 10 年間

2. 使用薬剤について

症例数 1039 例

| | |
|--|---------------|
| Histoacryl(HA) | 737 例 (36 施設) |
| α -cyanoacrylate monomer(α -CA) | 302 例 (12 施設) |

3. CA 注入法の適応

| | |
|--------------|-------|
| 胃静脈瘤出血例のみ | 54.2% |
| 出血・待機・予防例 | 29.2% |
| Case by case | 16.6% |

4. 胃静脈瘤例の頻度と CA 注入法の止血率

| | α -CA | HA | 計 |
|-------|--------------|-------|--------|
| | 302 例 | 737 例 | 1039 例 |
| 急性出血例 | 82 例 | 385 例 | 467 例 |
| (%) | 27.2% | 54.5% | 46.3% |
| 止血率 | 92.7% | 95.3% | 94.9% |

5. CA 注入法の合併症の頻度

| | α -CA | HA | 計 |
|------|--------------|------------|-------------|
| | 302 例 | 737 例 | 1039 例 |
| 合併症例 | 15 例 | 60 例 | 75 例 |
| (%) | (5.0%) | (8.1%) | (7.2%) |
| 死亡率 | 3 例(1.0%) | 10 例(1.4%) | 13 例(1.25%) |

6. CA 注入法施行時の合併症の内容

| | α -CA | HA |
|---------------|--------------|------------|
| | 302 例(死亡例) | 737 例(死亡例) |
| 肺塞栓 | 1 例 | 4 例 |
| 左腎静脈への流出 | 3 | 0 |
| 下大静脈への流出 | 3 | 0 |
| 横隔膜下静脈への流出 | 1 | 0 |
| 門脈への流入 | 0 | 3 |
| 食道静脈瘤出血 | 4 | 17 (3) |
| 胃静脈瘤出血 | 3 (3) | 31 (7) |
| 脾塞栓 | 0 | 1 |
| 血胸 | 0 | 1 |
| 穿刺針が抜けない | 0 | 1 |
| 内視鏡破損 (CA 吸引) | 0 | 2 |

7. CA 注入法後の経過観察中における合併症

| | α -CA 302 例 | HA 737 例 |
|--------|---------------------------------|-----------------------------|
| 合併症の内容 | CA 注入部近傍出血 (1 例) 難治性潰瘍 (1 例) | 肺塞栓 (4 例) HA 露出部出血 (1 例) |
| 死亡例 | なし | なし |

資料 2

— 組織接着剤 (cyanoacrylate 系薬剤) 注入法に関するアンケート調査 —
(日本消化器内視鏡学会付置研究会 2007 年)

1. アンケート調査施設

日本消化器内視鏡学会付置研究会の関連施設 17 施設 (内科 12、外科 5) に過去 5 年間の胃静脈瘤 (出血・待機・予防例) に対する cyanoacrylate 系薬剤を用いた内視鏡治療 (CA 注入法) 施行例についてアンケート調査を行った。

調査施設：福島県立医科大学附属病院内視鏡診療部、東海大学外科、山口大学第 1 内科、東京慈恵医大内視鏡科、日本医大外科、東京医大消化器内科、北里大東病院消化器内科、国吉病院消化器外科、東京都立駒込病院内科、天理よろず相談所病院、岐阜市民病院消化器内科、三宿病院消化器科、九州大学消化器総合外科、札幌厚生病院消化器科、大分大学第 1 外科、久留米大学消化器内科、東京女子医大消化器病センター

総症例数：839 例 (出血例 395、待機例 111、予防例 333)

2. 使用している薬剤とその濃度について

- α -cyanoacrylate monomer (α -CA) : 5 施設
原液(1), 原液 or 62.5%(1), 62.5%(2), 62.5% or 75%(1)
- Histoacryl (HA) : 12 施設
原液(4), 62.5%(3), 67%(2), 70%(2)、62.5% or 75%(1)

3. 胃静脈瘤出血例に対する CA 注入法についての調査

1) 出血例と止血率および救命率について

| | α -CA | HA | 計 |
|-----|--------------|-------|-------|
| 出血例 | 121 例 | 274 例 | 395 例 |
| 止血率 | 97.5% | 98.1% | 96.7% |
| 救命率 | 98.3% | 97.8% | 98.2% |

2) CA 注入法の合併症について

| | α -CA | HA | 計 |
|-----|--------------|----------|----------|
| | 121 例 | 274 例 | 395 例 |
| 合併症 | 6 (5.0%) | 9 (3.3%) | 15(3.8%) |
| 死亡例 | 1 (0.8%) | 0 | 1(0.3%) |

3) 合併症の内容

α-CA : 出血、二次性肝不全、1 週後に CA 注入部の潰瘍出血、肝機能低下、腹水
 HA : 出血、二次性肝不全、血腫、肝機能低下、発熱、ARDS、HA 注入部の潰瘍形成、

4) 治療後の出血再発率について

| | α-CA | HA | 計 |
|-------|----------|----------|----------|
| | 121 例 | 274 例 | 395 例 |
| 出血再発率 | 10(8.3%) | 13(4.7%) | 23(5.8%) |

4. 胃静脈瘤待機・予防例に対する CA 注入法についての調査

1) 症例数について

| | α-CA (214 例) | HA (230 例) | 計 (444 例) |
|-----|-----------------|---------------|--------------|
| 待機例 | 80 | 31 | 111 |
| 予防例 | 134 | 199 | 333 |

2) 合併症の頻度と死亡例

| | α-CA | HA | 計 |
|-----|----------|----------|----------|
| | 214 例 | 230 例 | 444 |
| 合併症 | 4 (1.9%) | 10(4.3%) | 14(3.2%) |
| 死亡例 | 0 | 2 (0.9%) | 2(0.5%) |

3) 合併症の内容

α CA : CA の下大静脈への流出、肺塞栓 (臨床的には問題なし)、出血、
 HA : 出血、脾梗塞、肺梗塞、HA 注入部の潰瘍形成、肝性脳症

4) 再発率について

| | α-CA | HA | 計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| | 214 例 | 230 例 | 444 |
| 非出血再発率 | 34(15.9%) | 36(15.7%) | 70(15.8%) |
| 出血再発率 | 1(0.5%) | 13(5.7%) | 14(3.2%) |