

## WG 報告書

医療技術の名称	血管内液体塞栓物質
対象疾患、使用目的	胃静脈瘤に対する血管塞栓材料として用いる
検討医療機器名 (医療機器名・ 開発者名)	ヒストアクリル 開発者 ビー・ブラウンエースクラップ株式会社
外国承認状況	食道静脈瘤、胃底部静脈瘤の硬化療法における血管塞栓材料として下記の国で承認されている。 EU(CE マーク取得国)、オーストラリア、韓国、メキシコ、ウルグアイ、モロッコ、トルコ
<p><b>【対象医療機器の概要】</b></p> <p>ヒストアクリル（以下「本品」という）は、n-butyl-2-cyanoacrylateを主成分とする組織接着剤であり、本邦では皮膚創傷に対する皮膚用接着剤として承認されているが、今回、胃静脈瘤の内視鏡治療における硬化療法（Endoscopic injection sclerotherapy: EIS）の硬化剤として使用する血管塞栓材料として検討されている。</p> <p>胃静脈瘤に対する内視鏡治療には、硬化療法、結紮療法、前二者の併用、アルゴンプラズマ療法があり、このうちの硬化療法における硬化剤としては、イオン系界面活性剤（Ethanol oleate:EO: オルダミン）、界面活性剤（Polidocanol:AS: エトキシスクレロール）、組織接着剤、無水エタノールがあり、「本品」はこのうちの組織接着剤に該当する。なお、イオン系界面活性剤は組織障害性が強く、主に血管内に使用し、危険性として心原性ショック、溶血性腎障害が指摘され、界面活性剤は組織障害性は弱く危険性も少ないが血管外に地固めとして使用され、無水エタノールは組織障害性が極めて強く血管内に使用されるが、血管外に漏出した場合には消化管穿孔の危険性が高いとされている。</p> <p>使用法としては、重合時間を調節するために本品と本邦で子宮卵管・リンパ管造影剤として承認されているリピオドール・ウルトラフルイドを混合して濃度 62.5~75.0% にし、内視鏡下に静脈瘤を穿刺し、その穿刺カテーテル内の血液を十分にフラッシュした後に、一気に血管内に注入する。</p>	
<p><b>【対象疾患について】</b></p> <p>胃静脈瘤を有する患者。具体的には、下記の条件を満足する患者。 (適応条件)</p> <p>1. 出血性静脈瘤</p>	

2. 出血既往のある静脈瘤
3. F2 以上の静脈瘤またはF因子に関係なく red color sign 陽性（RC2以上）の静脈瘤
4. 下記所見を有する胃静脈瘤に対する予防的治療
  - ① red color sign 陽性の症例
  - ②静脈瘤上にびらん、潰瘍を認める症例
  - ③短期間に急速な増大傾向にある症例
  - ④ F2,3 の緊満した症例
  - ⑤食道静脈瘤治療後に胃静脈瘤が残存した、あるいは新生した症例（禁忌）
    1. 高度黄疸例（総ビリルビン4.0mg/dl以上）
    2. 高度の低アルブミン血症（2.5g/dl 以下）
    3. 高度の血小板減少（2万以下）
    4. 全身の出血傾向（DIC）
    5. 大量の腹水貯留
    6. 高度脳症
    7. 高度腎機能不良例

本品は、本邦において適用外使用で食道・胃静脈瘤に対する治療における血管塞栓材料として使用された報告があるが、食道静脈瘤の場合には、一般的な血液流出路である奇静脈、半奇静脈以外にも肺動脈や下大静脈へのシャントが存在するため、これらの流出路やシャントに硬化剤が流出した場合に重篤な合併症を惹起する可能性があること、本品以外の硬化剤や他の治療法でも治療が可能であることから、食道静脈瘤を除外している。しかし、胃静脈瘤は他の硬化剤による治療や他の内視鏡治療が困難であることより、特に本品の有効性が大きいと判断されるため、今回、対象を胃静脈瘤に限定している。

**【医療上の有用性について】**

上部消化管静脈瘤の破裂は大量の出血を来す致死的な病態であり、その治療法の確立は当該患者の予後改善を図る上で重要な課題である。上部消化管静脈瘤の出血に対しては主に内視鏡的治療が行われるが、胃静脈瘤は解剖学的、血流動態などの点で結紮療法やアルゴンプラズマ療法による治療が困難であるため、強力な血液凝固作用を有した硬化剤による治療が望まれる。本品は他の硬化剤（イオン系界面活性剤、界面活性剤）に比べ血液凝固作用が強い点で胃静脈瘤に対する硬化剤として優れていると考えられ、海外、国内の臨床使用における有用性が複数報告されている。これらの報告では、90%以上の止血率が報告されており、retrospectiveな比較では他の硬化剤よ

りも有意に高い止血率も報告されている。また、これらの報告は安全性についても言及しているが、静脈瘤の大きさや本剤とリピオドール・ウルトラフルイドとの混合比などが適切でない場合に潰瘍の発生や全身循環系への逸脱などの重篤な合併症発生の危険性が指摘されているものの、総合的には臨床有用性が高い可能性があることが述べられている。

#### 【諸外国における使用状況について】

本品は、食道・胃底部静脈瘤の硬化療法における血管塞栓材料としてEU、(CEマーク取得国)、オーストラリア、韓国、メキシコ、ウルグアイ、モロッコ、トルコで承認されており、2006年の全販売数は400,000アンプルで、内訳としてオーストラリア50,000アンプル、ドイツ42,000アンプル、イギリス35,000アンプルとなっている。(この使用量には、皮膚接着剤としての販売数量を含んでおり、硬化療法としての販売数量は不明。)

なお、米国では承認されていない。

CEマーク取得申請時において、新たな臨床試験は実施されておらず、文献考察によるExpert Reportを提出しているのみである。当該レポートの詳細は不明であるが、このレポートの中で、胃静脈瘤のうち、本品による胃基底静脈瘤の内視鏡的栓塞について紹介されている。しかしながら、有効性及び安全性についての詳細な考察は不明である。

#### 【我が国における開発状況】

本品は、本邦で皮膚創傷に対する組織接着剤として承認されているため入手可能であり、このため、国内において適応外使用による医師の裁量で使用されている例があり、胃静脈瘤に対する臨床使用実績が複数報告されている。

今回、本品が医療ニーズの高い医療機器等の早期導入対象候補となったことを受け、学術論文、使用実績ならびに本邦の食道・胃静脈瘤内視鏡治療ガイドライン等を資料として、本邦での申請が検討されている。

#### 【検討結果】

本邦では、肝炎の高い罹患率を背景に、肝硬変に伴う門脈圧亢進症から上部消化管静脈瘤破裂を来す患者が多く、これによる出血は致命的となる場合が少なくない。特に、胃静脈瘤は食道静脈瘤に比べ内視鏡的治療が困難であるため、その治療成績の向上を図ることは本邦においても重要である。

本品に関わる臨床報告は、胃静脈瘤に対する硬化剤としての可能性を示唆しており、硬化療法は日本消化器内視鏡学会の消化器内視鏡学会ガイドラインでも示されている治療法であるが、本品は欧州においても、胃底部静脈瘤のみの認可であり、米国では承認されていない。また、従来の治療方法、医薬品・医療機器と比較して、有効性、安全性に優れるとの評価を得た臨床報

告に関する国内公開文献を選定して、今回の検討に提供されているが、選定基準に偏りがあることや、retrospectiveな検討が多いことから、少なくとも「胃静脈瘤」という適応範囲での本品の安全性、有効性に関するデータは科学的に検証されたものとは言い難い。導入するにあたっては、臨床報告を活用しつつ、治験の実施も含めて検討する必要があると考えられる。

なお、本品が導入された場合には、使用する医師が胃静脈瘤の病態や治療についての十分な医学知識を有し、ならびに使用方法についての十分な理解と習熟が必要であり、かつ不適正使用の場合に重篤な副作用が発現する可能性を考慮すると、関連学会の協力のもと実施基準の策定が必要と考えられる。