

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ゲルベ・ジャパン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅱ-253.1：日本消化器内視鏡学会 Ⅱ-253.2：日本インターベンショナル・ラジオロジー(IVR)学会
	成分名 (一般名)	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル
	販売名	リピオドール480注10mL
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	[要望番号：Ⅱ-253.1] 出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療 [要望番号：Ⅱ-253.2] 出血性胃静脈瘤に対する経カテーテル的血管塞栓治療
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	[要望番号：Ⅱ-253.1] 胃静脈瘤からの出血がみられる場合、緊急かつ救命治療として、シアノアクリレート薬剤との混合比率を50%以下とし、内視鏡下に出血部位に直接穿刺注入する。注射量は混合液において一回に3ml以内にとどめる。 [要望番号：Ⅱ-253.2] 出血性胃静脈瘤に対し、カテーテルを静脈瘤に供血する血管まで挿入し、シアノアクリレート系薬剤と混合してX線透視下に注入することにより血管塞栓治療を行う。混合比率はシアノアクリレート薬剤1に対し、1～10であり、混

		合液としての注入量は 5ml 以内である。
	備 考 (該当する場合は チェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国 内の開発 状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)	
企業とし ての開発 の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 要望されている治療方法は、今回提出された多くの科学的な臨床試験結果を含む文献や国内及び主要国のガイドライン等により、その有効性および有用性、安全性が示されていることより、十分なエビデンスが存在していると考えられますので、新たに同様の臨床試験の必要性を認めません。 特に経カテーテル的血管塞栓治療については、フランスで適応が取得されていることより諸外国とともに本邦においても広く臨床で使用されております。 このように、適応外使用を含む長年にわたる臨床経験の蓄積が多数報告されていることから、新たな市販後調査等も必要としないものと考えます。 又、出血性胃静脈瘤は致死率が高く、緊急性を要することを考慮すると、患者の同意等必要な手順を踏まえて行う治験の実施に際しては、臨床試験の長期化が予想され、その実施は事実上難しいものと考えられます。	
「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	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)	

し、分類した根拠について記載する。）	<p>2. 医療上の有用性</p> <p>■ア 既存の療法が国内にない</p> <p>□イ 欧米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>□ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>□エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input type="checkbox"/>英国 <input type="checkbox"/>独国 <input type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1167 504 1496" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="504 1167 762 1218">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1167 1383 1218"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1218 762 1402">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1218 1383 1402">子宮卵管撮影、リンパ系撮影 (Ethiodol is indicated for use as a radio-opaque medium for hysterosalpingography and lymphography.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1402 762 1453">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1402 1383 1453"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1453 762 1496">備考</td> <td data-bbox="762 1453 1383 1496"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1496 504 2002" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="504 1496 762 1547">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1496 1383 1547"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1547 762 1912">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1547 1383 1912">リンパ系撮影、子宮卵管撮影、唾液腺撮影 (Lipiodol Ultra Fluid is an oily x-ray contrast medium for use in lymphography, hysterosalpingography and sialography. On account of its low viscosity Lipiodol Ultra Fluid is suitable for introduction into narrow channels and may therefore be used in ducts, fistulae and sinuses.)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1912 762 1964">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1912 1383 1964"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1964 762 2002">備考</td> <td data-bbox="762 1964 1383 2002"></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)			米国	販売名 (企業名)		効能・効果	子宮卵管撮影、リンパ系撮影 (Ethiodol is indicated for use as a radio-opaque medium for hysterosalpingography and lymphography.)	用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果	リンパ系撮影、子宮卵管撮影、唾液腺撮影 (Lipiodol Ultra Fluid is an oily x-ray contrast medium for use in lymphography, hysterosalpingography and sialography. On account of its low viscosity Lipiodol Ultra Fluid is suitable for introduction into narrow channels and may therefore be used in ducts, fistulae and sinuses.)	用法・用量		備考
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																						
米国	販売名 (企業名)																					
	効能・効果	子宮卵管撮影、リンパ系撮影 (Ethiodol is indicated for use as a radio-opaque medium for hysterosalpingography and lymphography.)																				
	用法・用量																					
	備考																					
英国	販売名 (企業名)																					
	効能・効果	リンパ系撮影、子宮卵管撮影、唾液腺撮影 (Lipiodol Ultra Fluid is an oily x-ray contrast medium for use in lymphography, hysterosalpingography and sialography. On account of its low viscosity Lipiodol Ultra Fluid is suitable for introduction into narrow channels and may therefore be used in ducts, fistulae and sinuses.)																				
	用法・用量																					
	備考																					

	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	リンパ系撮影(リンパ管及びリンパ節の可視化) (Lymphography (visualisation of lymphatics and lymph nodes). This medicinal product is for diagnostic use only.)
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	<p>診断放射線医学</p> <ul style="list-style-type: none"> - リンパ系撮影 - 肝病変の診断 <p><u>インターベンショナル・ラジオロジー</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>外科用接着剤との塞栓形成</u> <p>内分泌系</p> <ul style="list-style-type: none"> - ヨード欠乏症の予防 <p>(In diagnostic radiology</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lymphography - Diagnosis of liver lesions <p>Diagnosis of the spread of malignant lesions, whether hepatic or not, by selective hepatic arterial injection.</p> <p>In interventional radiology</p> <ul style="list-style-type: none"> - Embolization with surgical glues <p>In association with surgical glues during vascular embolizations.</p> <p>In endocrinology</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prevention of iodine deficiency disorders. <p>This treatment should only be used when other methods of supplementation, particularly iodization of salt and/or drinking water, cannot be undertaken.)</p>
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	リンパ系撮影、子宮卵管撮影、唾液腺撮影、瘻(孔)撮影 (Lymphography、Hysterosalpingography、Sialography Fistulography)
用法・用量			

		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	子宮卵管撮影、リンパ系撮影、尿道撮影、涙囊撮影、唾液腺撮影 (Hysterosalpingography; lymphangography; urethrography; radiography of the seminal vesicles, vas deferens and epididymis; nasal sinuses (for which purpose dilution to one-half or one-third strength with liquid paraffin or a suitable vegetable oil is originally advised); dacryocystography; sialography and the exploration of sinuses, fistulae, etc. It has also been used in the form of a 20% emulsion for the X-ray examination of empyema cavities.)
		用法・用量	
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 <u>（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての</u> <u>み、該当国にチェックし、</u> <u>該当国の標準的使用内容を記載する。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ			

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論	

		文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		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>

[要望番号：Ⅱ-253.1]

検索方法①

Pubmedにより2011年7月まで Gastric varices AND tissue adhesive で検索 291件のうち、比較試験をしているものを抜粋

検索方法②

最も新しいreviewとして、Sarin K, et al. Diagnosis and management of acute variceal bleeding; Asian pacific association for study of liver recommendations. Hepatol Int 2011, 5(2): 607-24 より抜粋

検索方法③

胃静脈瘤の最新総説より日本人文献を抜粋 (Aliment Pharmacol Ther. 2006 Jul 1;24(1):1-17. Review.)

[要望番号：Ⅱ-253.2]

Pubmedにより、以下の検索式を用いて2011年7月までの文献を検索した。

①'Enbucrilate"[Mesh] AND ("Embolization, Therapeutic"[Mesh] OR "Iodized Oil"[Mesh])による361件に、②'N-butyl cyanoacrylate" AND "embolization"によ

るハンドサーチ 78 件と③'transhepatic'' AND ''enbucrilate'' (内視鏡治療除く)による 7 件、を加えた 446 件より下に抜粋。

<海外における臨床試験等>

[要望番号：Ⅱ-253.1]

検索方法①

1) Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. Gut. 2010 Jun;59(6):729-35. PubMed PMID: 20551457.

Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療による胃静脈瘤の再出血の可能性(26 ヶ月の中央値)は、ベータブロッカーを用いた治療法と比較して優位に低く(15% vs 55%, p=0.004%)、また、死亡率も低かった(3% vs 25%, p=0.026%)。

胃静脈瘤に対する Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療は、ベータブロッカーを用いた治療法と比較して再出血及び死亡率において有用である。

2) Hou MC, Lin HC, Lee HS, Liao WC, Lee FY, Lee SD. A randomized trial of endoscopic cyanoacrylate injection for acute gastric variceal bleeding: 0.5 mL versus 1.0 mL. Gastrointest Endosc. 2009 Oct;70(4):668-75. Epub 2009 Jun 25. PubMed PMID: 19559427.

NBCA(n-butyl-2 -cyanoacrylate)を用いた内視鏡的治療について、1 回の注入あたり NBCA 0.5mL を含むグループと NBCA 1.0mL を含むグループを比較した。その結果、治療の不成功、合併症、30 日死亡率及び生存率に関して、2 群に差はなかった。

3) Procaccini NJ, Al-Osaimi AM, Northup P, Argo C, Caldwell SH. Endoscopic cyanoacrylate versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt for gastric variceal bleeding: a single-center U.S. analysis. Gastrointest Endosc. 2009 Nov;70(5):881-7. Epub 2009 Jun 25. PubMed PMID: 19559425.

胃静脈瘤出血に対する効果について、Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療と経頸静脈性肝内門脈対循環短絡術(TIPS)をコホート調査を行った。生存に関して 2 群間に優位な差はなかった。しかしながら、Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療は TIPS よりも、長期の罹患率は明らかに低かった。Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療は TIPS よりも、安全かつ効果的な療法である。

4) Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, Lin CK, Chan HH, Pan HB. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. Endoscopy. 2007 Aug;39(8):679-85. PubMed PMID: 17661241. プロスペクティブな無作為化コントロール試験により胃静脈瘤の再出血の予

防に対する効果について、TIPS と Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療を比較した。その結果、生存率と合併症の頻度は同程度であったが、TIPS は Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療よりも再出血の予防に対してより効果的であった。

5) Mahadeva S, Bellamy MC, Kessel D, Davies MH, Millson CE. Cost-effectiveness of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue injections versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute gastric variceal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2688-93. PubMed PMID: 14687818.
胃静脈瘤の出血に対する治療に関し、レトロスペクティブによりコストを算出した。Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療及び TIPS6 ヶ月以内の中間値の費用は、それぞれ 4,138 米ドル、11,906 米ドルであり、Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療のほうが費用対効果は高かった ($p < 0.0001$)。

6) Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices.

Am J Gastroenterol. 2002 Apr;97(4):1010-5. PubMed PMID: 12003381.

門脈圧亢進症と内視鏡により確認された孤立性胃静脈瘤の連続 37 例に対して無作為にアルコール(17 例)か Cyanoacrylate glue(20 例)による内視鏡的治療が、評価を静脈瘤閉塞、再出血、死亡として実施された。Cyanoacrylate glue はアルコールより効果的に静脈瘤を閉塞させた(100% vs 44% $p < 0.05$) ことに加えて、少ない投与量で極めて短い期間でそれを実現した(2.0 ± 1.6 週 vs 4.7 ± 3.2 週 $p < 0.05$)。Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療は、アルコールの注入療法よりも、より効果的かつ胃静脈瘤の閉塞をより早く行えた。

検索方法②

1) Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology*. 2004;126:1175-1189. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.058.

静脈瘤基底部出血に対する治療の第一選択は、内視鏡による静脈瘤の閉塞である。TIPS は現時点で急性期治療の二次的選択であり、再出血の予防に使用されている。新たな IVR 技術のいくつかの役割は、さらなる評価が要求される。

2) Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1010-1015. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05622.x.

門脈圧亢進症と内視鏡により確認された孤立性胃静脈瘤の連続 37 例に対して無作為にアルコール(17 例)か Cyanoacrylate glue(20 例)による内視鏡的治療が、評価を静脈瘤閉塞、再出血、死亡として実施された。Cyanoacrylate glue はアルコールより効果的に静脈瘤を閉塞させた(100% vs 44% $p < 0.05$) ことに加えて、

少ない投与量で極めて短い期間でそれを実現した(2.0±1.6 週 vs 4.7±3.2 週 p<0.05)。Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療は、アルコールの注入療法よりも、より効果的かつ胃静脈瘤の閉塞をより早く行えた。

3) Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology*. 2001;33:1060–1064. doi: 10.1053/jhep.2001.24116.

胃静脈瘤の出血に対する Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療及びバンドを用いた結紮術について、効果及び合併症の比較を行った。最初の止血効果について、Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療は結紮術よりも優れていた(87% vs 45%, p<0.03)。

胃静脈瘤出血の管理に関して Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療は、有効性及び安全性面から結紮術よりも優れていた。

4) Tan PC, Hou MC, Lin HC, Liu TT, Lee FY, Chang FY, et al. A randomized trial of endoscopic treatment of acute gastric variceal hemorrhage: N-butyl-2-cyanoacrylate injection versus band ligation. *Hepatology*. 2006;43:690–697. doi: 10.1002/hep.21145.

胃静脈瘤の出血に対する Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療及びバンドを用いた結紮術について、無作為化試験により比較した。

胃静脈瘤出血の管理に関して、バンドを用いた結紮術は Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療と違いは見られなかった。ただし、Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療について、胃静脈瘤の再出血率は低かった。

5) Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, et al. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy*. 2007;39:679–685. doi: 10.1055/s-2007-966591.

胃静脈瘤出血に対する効果について、Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療と経頸静脈性肝内門脈対循環短絡術(TIPS)を無作為化プロスペクティブ試験を実施した。生存率に関して2群間に優位な差はなかった。しかしながら、Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療は、TIPS よりも長期の罹患率は明らかに低かった。Cyanoacrylate を用いた内視鏡的治療は TIPS よりも、安全かつ効果的な治療法である。

[要望番号：Ⅱ-253.2]

1) Turner WW Jr, Ellman BA. Transhepatic embolization in patients with acute variceal hemorrhage. *Am J Surg*. 1981 Dec;142(6):731-4. PMID: 6976126

急性静脈瘤出血患者に対する経肝的塞栓術における治療をゼラチン製剤、合成ポ

リマー及び Bucrylate (isobutyl-2-cyano-acrylate)を用いて実施した。86%の患者で急性出血は止血された。また塞栓後 35%の患者において再出血があった。

2) Bengmark S, Börjesson B, Hoevels J, Joelsson B, Lunderquist A, Owman T. Obliteration of esophageal varices by PTP: a follow-up of 43 patients. *Ann Surg.* 1979 Oct;190(4):549-54. PMID: 384946

43 例の食道静脈瘤患者に Bucrylate(isobutyl-2-cyano-acrylate)による経皮経肝的カテーテル法による止血術を実施した。急性治療により 56%の患者は 1 週間以上止血したことにより、緊急シャント術及び血行遮断が避けられた。

3) Freeny PC, Kidd R. Forums in gastrointestinal roentgenology: transhepatic portal venography and selective obliteration of gastroesophageal varices using isobutyl 2-cyanoacrylate (bucrylate). *Dig Dis Sci.* 1979 Apr;24(4):321-30. PMID: 88316

Child's class C の肝硬変をもつ胃食道静脈瘤の急性出血の患者 5 例に経肝的門脈造影及び isobutyl-2-cyano-acrylate (Bucrylate)を用いた選択的静脈瘤塞栓を実施した。4 例は出血の一時的なコントロールを、また 1 例は完全にコントロールできた。この新たな手技は、門脈系シャント手術の対象でない患者の静脈瘤出血の止血や、一般的な病状だがその後のシャント手術のリスクを減少させる期間の出血のコントロールのために最善の方法である。

4) Lunderquist A, Börjesson B, Owman T, Bengmark S. Isobutyl 2-cyanoacrylate (bucrylate) in obliteration of gastric coronary vein and esophageal varices. *AJR Am J Roentgenol.* 1978 Jan;130(1):1-6. PMID: 413393

肝硬変及び門脈圧亢進症の患者 22 名に対して、経皮経肝門脈造影法を実施した。全ての患者は食道静脈瘤からの出血もしくは出血中と推定された。食道静脈瘤の 1 又は複数の血管を Bucrylate により閉塞した。我々の経験上、Bucrylate は血管の塞栓において Gelform、Thrombin 及び Etolein よりも優れている。

5) Hyo Sung Kwak, MD Young Min Han, MD: Percutaneous Transportal Sclerotherapy with N-Butyl-2-Cyanoacrylate for Gastric Varices: Technique and Clinical Efficacy . *Korean J Radiol* 2008;9:526-533. Pubmed PMID: 19039269

消化管出血 7 名に対し NBCA-リピオドール混合液によるマイクロカテーテルを使用した経門脈的硬化療法が合併症なく行われ、技術的成功率は 88%であった。フォローアップ期間での再出血は見られなかった。仮に BRTO (バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術) が実施できないのであれば、NBCA を用いた経門脈的硬化療法は胃静脈瘤の治療に対して有用である。

6) Zhu KS, Meng XC, Qian JS, Pang PF, Guan SH, Li ZR, Huang MS, Jiang ZB,

He KK, Shan H. Transportal variceal sclerotherapy with n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric fundal varices. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2008 Oct;16(10):776-80. PMID: 18983777

内視鏡で確認された胃底部に静脈瘤のある 21 例（B 型及び C 型肝硬変 16 例、肝細胞癌による門脈塞栓 5 例）に対して、経皮経肝、経脾門脈造影及びマイクロカテーテル経由で NBCA/リピオドール混合を用いた静脈瘤硬化療法が行われた。95.2%（20 例）の患者で胃静脈瘤は NBCA/リピオドールによって止血され、大きな胃腎シャントのあった 1 例ではバルーン閉塞が出来なかったために成功しなかった。NBCA/リピオドール経門脈的硬化療法は胃静脈瘤出血の治療に対して安全かつ効果的であった。マイクロカテーテルの手技とバルーン閉塞下カテーテルによる大きな胃腎臓シャント閉塞は、胃静脈瘤の確実な止血及び肺塞栓の防止のために必要である。

<日本における臨床試験等>

[要望番号：II-253.1]

検索方法①

1) Ogawa K, Ishikawa S, Naritaka Y, Shimakawa T, Wagatsuma Y, Katsube A, Kajiwara T. Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Mar;14(3):245-50. PubMed PMID: 10197494.

胃静脈瘤出血に対する初期治療としての緊急内視鏡的硬化療法の完全な止血効果（14 日以上）について、Ethanolamine oleat (EO) 硬化療法は 52.4%、Hystacryl 硬化療法は 100%と有意な差が見られた。両方とも重大な合併症は見られなかった。Hystacryl 治療後には手術が必要な患者はいなかったが、EO 治療後には 42.8%で外科的手術が求められた。一方、累積生存率に関して有意差はなかったが、Hystacryl を使用することで出血による死亡は避けられた。これらのことより Hystacryl による硬化療法は胃静脈瘤出血に対する初期治療に選択されるべきと考えられる。

検索方法②

1) Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuro R, *et al.* Long-term results of endoscopic histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery* 2002; **131**: S176-81.

N-butyl-2-cyanoacrylate(Histoacryl)を用いた 52 例について内視鏡的注入療法に関する長期間の有効性及び安全性について検討した。胃静脈瘤出血に対する初期の止血率は 96.2%で、累積の非出血率は 1 年, 5 年, 10 年でそれぞれ 64.7%, 52.7%, 48.2%であった。再出血の 80%は 1 回目の治療後 1 年以内であった。治療の不成功による死亡は 2 例で、1 年, 5 年, 10 年の累積生存率はそれぞれ 66.9%, 60.4%, 55.5%であった。死因は疾患の悪性度と肝機能に依存していた。Histoacryl

の注入による硬化療法は、急性期及び長期に起こる稀な合併症を伴う胃静脈瘤出血の治療として非常に効果的であった。従って、Histoacryl 注入による硬化療法は、胃静脈瘤出血に対する第一選択と考えられる。

2) Iwase H, Maeda O, Shimada M, *et al.* Endoscopic ablation with cyanoacrylate glue for isolated gastric variceal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2001; **53**: 585–92.

Cyanoacrylate glue による内視鏡的治療は孤立性胃静脈瘤(14例)に対して diffuse-type(23例)より再出血、静脈瘤の根治、生存率においてよい結果を示した。Cyanoacrylate glue による内視鏡的切除術は、胃静脈瘤出血を伴う患者に対して効果的かつ安全な療法である。静脈瘤形状の同定は患者の治療方針を改善するために有用かもしれない。

3) Oho K, Iwao T, Sumino M, Toyonaga A, Tanikawa K. Ethanolamine oleate vs. butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy* 1995; **27**: 349–54.

胃静脈瘤出血における ethanolamine oleate (EO) と butyl cyanoacrylate の非無作為化試験による比較

胃静脈瘤患者に対し EO による治療 24 例、butyl cyanoacrylate 29 例の前向き非無作為化試験を行い平均 14 ヶ月フォローアップした。初期の止血は butyl cyanoacrylate 治療で 93%、EO では 67%であった($p=0.014$)。基底静脈瘤の止血では butyl cyanoacrylate 治療で 88%、EO 治療では 50%であった ($P=0.023$) が、再出血についてはそれぞれ 30%、25%と差がなかった ($p=0.921$)。死亡率については EO 治療が 67%と有意に高く (butyl cyanoacrylate 治療は 38%、 $p=0.043$)、合併症の発生率はほぼ同等であった (EO:46%、butyl cyanoacrylate 治療:41%、 $p=0.745$)。噴門部静脈瘤の初期コントロールは難しかった。しかしながら、butyl cyanoacrylate 治療は EO よりも優れており、butyl cyanoacrylate の平均生存率の高さは ethanolamine oleate 治療で増加した初期の出血死が一部関係しているものと思われた。

4) Ogawa K, Ishikawa S, Naritaka Y, *et al.* Clinical evaluation of endoscopic injection sclerotherapy using n-butyl-2-cyanoacrylate for gastric variceal bleeding. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; **14**: 245–50.

胃静脈瘤出血に対する初期治療としての緊急内視鏡的硬化療法の完全な止血効果(14日以上)について、Ethanolamine oleat (EO) 硬化療法は 52.4%、Hystacryl 硬化療法は 100%と有意な差が見られた。両方とも重大な合併症は見られなかった。Hystacryl 治療後には手術が必要な患者はいなかったが、EO 治療後には 42.8%で外科的手術が求められた。一方、累積生存率に関して有意差はなかったが、Hystacryl を使用することで出血による死亡は避けられた。これらのことより Hystacryl による硬化療法は胃静脈瘤出血に対する初期治療に選択されるべきと考えられる。

[要望番号：Ⅱ-253.2]

1) Tani N, Yoshida H, Mamada Y, Tajiri T: The treatment of gastric fundal varices--endoscopic therapy versus interventional radiology. Hepatogastroenterology. 2005 May-Jun;52(63):949-53. PMID: 15966239

26例の胃底部静脈瘤の出血に対して手術5例、interventional radiology(IVR)13例、内視鏡的治療8例が行われた。手術は適切な肝機能で肝細胞癌のない患者にのみ選択的治療若しくは予防的に行われ、内視鏡的治療のうち6例は緊急止血治療として、2例は緊急ではない選択的治療として行われた。IVRの適応はリスクの高い(中等度～非常に大きいサイズの出血及びRed Colorサインが出ている)患者に行われ、そのうち5例はバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術(BRTO)と部分的脾動脈塞栓術(PSE)、11例でBRTOと経皮経肝的静脈瘤塞栓術(PTO)、2例はPTO単独の治療が行われ。BRTO単独例はなかった。

IVRは急性出血を100%で止血できたが内視鏡では50%の成功率であった。出血に対する手術の根治率は100%で、内視鏡的治療が66.7%、IVRが50%であった。手術と内視鏡的治療の5年間の出血率は0%で、IVRは11.1%であった(有意差なし)。

胃底部静脈瘤の出血に対する治療の選択は、内視鏡的注入硬化療法及び内視鏡的結紮、内視鏡的注入硬化療法及び内視鏡的結紮がうまくいかなかった場合のバックアップとしてIVRを用いる、IVRは胃底部静脈瘤に対する選択的治療である。

2) Akahoshi T, Tanoue K, Tomikawa M, Hashizume M, Sugimachi K. Rupture of jejunal varices treated by percutaneous transhepatic obliteration and endoscopic injection sclerotherapy with n-butyl-2-cyanoacrylate. Endoscopy. 2001 Nov;33(11):998. PMID: 11668411

53歳男性、8年前に肝細胞癌の亜区域切除及び食道静脈瘤手術を行っている。大量下血を伴い緊急入院。

上部内視鏡検査及び大腸内視鏡により出血部位を見つけることができなかった。経皮経肝的門脈造影(PTP)で確認の後経皮経肝的静脈瘤塞栓術(PTO)を実施し、下血は止まった。しかしながら、1ヵ月後に下血が再発したためPTPを実施し空腸に新しい流れの出血を認めた。PTOを実施したが下血は1週間続いた。CTで門脈塞栓が見つかりPTOは不可能となったので、内視鏡下でN-butyl-2-cyanoacrylateを1mL投与し、内視鏡注入硬化療法後、出血は止まり、その後9ヶ月まで再出血はなかった。

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

[要望番号：Ⅱ-253.1]

1) Sarin K, et al. Diagnosis and management of acute variceal bleeding; Asian Pacific association for study of liver recommendations. *Hepatol Int* 2011, 5(2): 607-24
急性胃静脈瘤の出血は比較的多く、血流が早く大量であるため、治療としては内視鏡的治療（硬化剤、結紮術、トロンビン）が選択される。出血をコントロールするための他の治療法には interventional radiology(IVR)治療の選択（経頸静脈的肝内門脈肝静脈短絡術：TIPS、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術：BRTO）がある。基底部胃静脈瘤に対するこれらの治療法についてコントロールされていないデータでは、硬化剤、TIPS や BRTO により初期の出血は殆どコントロールされたことが示されている。

又3つの Single Center による小さな無作為試験では急性出血や合併症を治療・コントロールするには内視鏡的治療が好ましいとされ、TIPS は内視鏡的治療が出来ない場合、内視鏡的治療後の再出血時の急性基底部胃静脈瘤出血に使用されることが推奨されている（しかしながらこれらの試験では基底部胃静脈瘤患者が50%未満であり、その患者群の解析も行われておらず、前向き試験の評価ではない）。又、別の Single Center による再出血予防の小さな試験では、内視鏡的治療と TIPS は同等の再出血率を示したとされている（この試験も基底部胃静脈瘤出血患者は50%以下であった）。

このように急性静脈瘤出血に関する The Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)コンセンサス ガイドラインは、急性静脈瘤出血の治療における最新の根拠に基づいており、また、この状態から苦しんでいる患者のより良い世話に貢献するであろう。しかしながら、静脈瘤出血に関する重要な問題についての多くの質問は回答されるべき状態のままである。

2) Ryan BM, Stockbrugger RW, Ryan JM. A pathophysiologic, gastroenterologic, and radiologic approach to the management of gastric varices. *Gastroenterology*. 2004;126:1175-1189. doi: 10.1053/j.gastro.2004.01.058.

基底静脈瘤出血の一次治療は内視鏡的静脈瘤閉塞術である。経頸静脈的肝内門脈肝静脈短絡術(TIPS)は現在のところ二次選択の急性期治療であり、再出血の防止に使用されている。新たないくつかのインターベンショナル放射線学的技術の役割は、更なる評価を必要とする。

3) Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G, Plevris JN, Hayes PC. Review article: recent advances in the management of bleeding gastric varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 1;24(1):1-17. Review. PubMed PMID: 16803599.

胃静脈瘤出血に対して、組織接着剤は20~30%の再出血率で急性期出血の80%以上をコントロールでき、どこでも利用できる第一選択の治療にすべきである。超音波内視鏡は静脈瘤のより良い根絶を援助することができる。機器と塞栓現象へのダメージの潜在的リスクは、操作技術に対する慎重な注意により最小化することができる。

静脈瘤の結紮は、高い再出血率の防止ではなく、急性出血の管理のための組織

接着剤に換わる治療である。最初の止血率が90%以上であるヒト・トロンビンによる内視鏡治療は有望に思えるが、コントロールされたトロンビン試験の欠不足は、臨床試験以外の一般的な使用を妨げている。

バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術は胃 - 腎シャント患者のための最近の治療法であるが、その使用は臨床試験に限られている。

最初の止血は90%以上、再出血率15~30%がコントロールされていない試験で証明された、経頸静脈性肝内門脈体静脈ステント(TIPS)は難治性出血と2次予防のためのオプションである。

非心臓選択ベータブロッカーはエビデンスが限られているが、2次予防のためのTIPSに代わるものである。シャント手術は状態がよい患者において考慮されるべきであり、脾臓切除又は塞栓は、区域門脈圧亢進症患者における選択肢である。

[要望番号：Ⅱ-253.2]

1) Ferral H: Balloon-occluded retrograde transvenous occlusion. Tech Vasc Interv Radiol. 2008 Dec;11(4):225-9. PMID: 19527849

The balloon-occluded retrograde transvenous obliteration(BORTO)は、胃食道静脈瘤及び孤立性胃静脈瘤の治療に有効であると思われる。この治療方法はTIPSやシャント手術の適応でない胃体循環シャントのある大きな胃静脈瘤患者や脾静脈塞栓に直面している孤立性胃静脈瘤に非常に有用である。この技術はその臨床使用において改良されてきているところであるが、最終的に胃静脈瘤の患者における死亡率と闘うために第一選択の治療法になるかもしれない。

2) Kiyosue H, Mori H, Matsumoto S, Yamada Y, Hori Y, Okino Y: Transcatheter obliteration of gastric varices: Part 2. Strategy and techniques based on hemodynamic features. Radiographics. 2003 Jul-Aug;23(4):921-37. PMID: 12853666

静脈瘤の流入及び排出静脈のパターンに基づき胃静脈瘤の経カテーテル塞栓の戦略と技術について述べた。胃静脈瘤の大多数はこれら技術の組合せでうまく治療することができる。しかしながら、静脈瘤の血行動態パターンの評価が治療の成功を確実にするための最も重要な要素である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

[要望番号：Ⅱ-253.1]

1) Hepatobiliary Diseases: Blackwell, 2001 283 ページに記載
胃静脈瘤は食道静脈瘤より大きく硬化療法に適応でない、もしくは胃静脈瘤出血のコントロールにおいて効果的でないかもしれない。何人かの内視鏡専門医

は胃静脈瘤に N-butyl-2-cyanoacrylate を注入すること推奨している。より大きな胃腎及び脾腎シャントを巻き込んでいる基底部の胃静脈瘤に対しては日本の内視鏡専門医が開発した新しい技術として知られている、バルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術 (BRTO) を使用しても良い。

2) Clinical Gastrointestinal Endoscopy: Elsevier Saunders, 2005 176-177 ページに記載

組織接着剤は胃静脈瘤出血の効果的であることが報告されている。

N-butyl-2-cyanoacrylate(cyanoacrylate)を注入する場合、急速な重合は針を塞ぐ若しくは内視鏡を損傷する。注入を完了し針を抜くための重合反応を遅らせるためにヒストアクリルはリピオドール(0.5~0.8mL)で希釈しなければならない。基底部静脈瘤に対する 1 回の注入における cyanoacrylate の投与量は、2mL に限られるべきである。

各種の臨床試験における Cyanoacrylate による胃静脈瘤出血のコントロールは 93%~100%、再出血率は一般的に 30%以下と報告されている。

3) Harrison's Principle of internal medicine 2005 1864 ページには TIPS やシャント手術を考慮するが、胃静脈瘤出血は難問の治療であると記載

単独または食道静脈瘤と併せて見つかる基底部胃静脈瘤出血のマネジメントは、結紮術や硬化療法が派的に効果的でないので更に治療が難しい。血管作動性の薬物療法は開始すべきであるが、不成功率が高いことと再出血率が高いので TIPS かシャント手術を考慮すべきである。孤立性胃静脈瘤に対しては、脾臓摘出が効果的な方法なので特に脾静脈血栓を探すべきである。

[要望番号： II -253.2]

1) Harrison's Principle of internal medicine, 2005 : TIPS やシャント手術を考慮するが、胃静脈瘤出血は難問の治療であると記載 (1864 頁)

単独または食道静脈瘤と併せて見つかる基底部胃静脈瘤出血のマネジメントは、結紮術や硬化療法が派的に効果的でないので更に治療が難しい。血管作動性の薬物療法は開始すべきであるが、不成功率が高いことと再出血率が高いので TIPS かシャント手術を考慮すべきである。孤立性胃静脈瘤に対しては、脾臓摘出が効果的な方法なので特に脾静脈血栓を探すべきである。

2) Interventional radiology. Third edition: Wilfrido R, 1997 : 食道静脈瘤の経カテーテル塞栓物質の第一選択として記載 (213 頁)。

Lunderquist と彼の共同研究者は、小さなカテーテルにより isobutyl-2-cyanoacrylate (bucrylate)注入する塞栓術のための同軸カテーテルシステムを使

用していた。

<日本における教科書等>

[要望番号：Ⅱ-253.1]

- 1) 今日の消化器疾患治療指針 第3版 医学書院 幕内正敏・菅野健太郎・工藤正俊編集 312 ページ 金子順一・國土典宏執筆

① 内視鏡的治療 b)胃静脈瘤

出血例は組織接着剤[ヒストアクリル：皮膚創傷に対する組織接着剤(保険適応外)]などの併用が望ましい。

- 2) 新臨床内科学 第9版 医学書院 高久文麿・尾形悦郎・黒川清・矢崎義雄監修 413 ページ 食道静脈瘤・胃静脈瘤 村島直哉執筆

1 2. 食道静脈瘤、胃静脈瘤 治療

内視鏡による緊急止血を原則とする。GV では接着剤を用いた硬化療法を行う。再発防止のため、GV では、完全消失を得るためバルーン下逆行性経静脈的塞栓術がきわめて有効になる。GV では Hassab 手術(胃上部食道下部同情脈結紮)などの手術療法も行われる。

[要望番号：Ⅱ-253.2]

- 1) 血管カテーテル術による治療 第1版 秀潤社 山田龍作編： 食道静脈瘤の塞栓物質として記載 (309 頁)。

- 2) IVR マニュアル 第2版(2011年) 医学書院 編集 栗林幸夫、中村健治、廣田省三、吉岡哲也：

門脈系の IVR である経皮経肝的静脈塞栓術(PTO)の適応の一つとして、「食道・胃静脈瘤の緊急吐血例で、内視鏡的治療困難例、胃静脈瘤では BRTO 困難例や大量出血例など」の適応が記載されている。(181 頁)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

[要望番号：Ⅱ-253.1]

- 1) ASGE (アメリカ消化器内視鏡学会) ガイドライン 2005 **Current variceal bleeding from gastric varices: Attempt endoscopic therapy using cyanoacrylate compounds, sclerotherapy, or EVL with or without detachable snares** *Gastrointestinal Endoscopy* 62(5); 653, 2005

胃静脈瘤

胃静脈瘤は通常、食道静脈瘤と連続して噴門部に存在する。孤立性胃静脈瘤は通常は基底部に発現し、門脈塞栓または脾静脈塞栓のある入院患者と同様に肝硬変と門脈圧亢進症患者で認められる(例えば痔疾患から)。胃静脈瘤の出血は概して実際に大量で吐血を呈する。

一般的に胃静脈瘤出血の治療のための内視鏡的治療は、食道静脈瘤の治療より成功していなかった。

プロスペクティブ試験で検討された治療の選択肢は、シアノアクリレート系組織接着剤、アルコール、硬化剤の注入と結紮バンドの使用を含む。この限られた数の小さな研究からの結果は異なる成功率を示し、コントロールされず、それらの効果や一つの治療法が他の方法に対する有用性についての決定的な結論を示すことを難しくした。

すべての技術は役に立つように思えるが、これらの研究における再出血と死亡率は高かった。孤立性胃静脈瘤の閉塞または続発の予防のために再内視鏡的治療を推奨するデータは不十分である。

これらの技術のいくつかの後向き分析は、射出されたフィブリン接着剤の使用についてと同様に行なわれました。これらの研究における臨床における成功率は 60%から 100%の止血率で、前向き研究より概して高かった。シアノアクリレート系化合物は米国での使用は食品医薬品局 (FDA) の承認を得ていません。Cyanoacrylate ベースの化合物の使用は菌血の発展を連想させ、それ故に抗生物質の予防投与は高リスク患者で考慮されるべきである。

2) **UK ガイドライン Guidelines on the management of variceal haemorrhage in cirrhotic patients. Box.5 Gastro-oesophageal varices: Initial therapy; injection sclerotherapy with either sclerosants, butyl-cyanoacrylate, or thrombin.(Recommendation grade B II) Gut 2000;46(Suppl III): iii1-iii15**

孤立性胃静脈瘤 ((iii)10 ページ, Box5)

-初期治療: 硬化剤、butyl-cyanoacrylate、またはトロンビンの注入 (推奨グレード B II)

-出血のコントロールが不成功の場合: セングスターケン・ブレイクモアチューブを使用したバルーンタンポナーデ (推奨グレード B II)

-長期間にわたる静脈瘤出血の抑制: 経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術若しくはシャント手術 (推奨グレード B II)

3) **Revising consensus in portal hypertension. Report of the Bavino V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in**

portal hypertension J of Hepatology 2010; 52, 762-768

門脈圧亢進症患者の治療オプション

内視鏡的治療 (764 頁)

- 内視鏡的治療は証明されている上部消化管出血のある全ての患者と食道静脈瘤が出血の原因である患者に推奨される。(エビデンス 1a; 推奨度 A)
- もし結紮術が技術的に困難であれば硬化剤治療が急性期に行われるかもしれないが、結紮術は急性食道静脈瘤出血に対して推奨される内視鏡的治療法である(エビデンス 1b; 推奨度 A)。
- 組織接着剤(例: N-butyl-cyanoacrylate)は急性孤立性胃静脈瘤出血に対して推奨される(エビデンス 1b; 推奨度 A)。又、噴門部を超えてひろがる胃食道静脈瘤タイプ 2 に対して推奨される (エビデンス 5; 推奨度 D)。
- 内視鏡的静脈瘤結紮術または組織接着剤は胃食道静脈瘤タイプ 1 からの出血に使用することができる (エビデンス 5; 推奨度 D)。

4) Evolving consensus in portal hypertension; Report of the Bavino IV J Hepatol 43(2005);167-176

急性胃静脈瘤出血は組織接着剤による内視鏡治療が薦められる (推奨度 A、エビデンス 1b)

内視鏡的治療 (171 頁)

- 内視鏡的治療は証明されている上部消化管出血のある全ての患者と食道静脈瘤が出血の原因である患者に推奨される(エビデンス 1a; 推奨度 A)。
- もし結紮術が技術的に困難であれば硬化剤治療が急性期に行われるかもしれないが、結紮術は急性食道静脈瘤出血に対して推奨される内視鏡的治療法である(エビデンス 1b; 推奨度 A)。
- 組織接着剤(例: N-butyl-cyanoacrylate)は急性胃静脈瘤出血に対して推奨される(エビデンス 1b; 推奨度 A)。
- 内視鏡的治療はできれば内視鏡の前に行われるべき薬物療法と併せて最も良い方法である(エビデンス 1a; 推奨度 A)。

<日本におけるガイドライン等> (要望番号 2-253.2 はガイドラインなし。)

[要望番号: II-253.1]

1) 日本消化器内視鏡学会ガイドライン第 2 版 2002 : 204-224

cyanoacrylate 系組織接着剤注入法 (216 頁)

a)Histoacryl (HA) 注入法

- ① リピオドール混合 62.5~75%HA として使用される。2mL ディスポーザブルの注射器にリピオドール 0.6mL 吸引し、続いて HA1.8mL を吸引した後

にゆっくりと混和し、75%HA2.4mLを作成する。

- ② 注入前に血液に逆流を確認し、次に造影剤で穿刺カテーテル内の血液を十分にフラッシュした後、リピオドール混合 HA を一気に注入する。穿刺カテーテル内に約 1 mL の HA が残るので静脈瘤内には HA1.4mL が注入される。あらゆる Lg を同様に治療する。

2) 日本消化器病学会肝硬変診療ガイドライン 2010

CQ 3-15 胃静脈瘤破裂に対して cyanoacrylate 系薬剤は有効か？レベル II、グレード A で推奨される

胃静脈瘤に対して、cyanoacrylate 系薬剤注入法は有効である。(レベル：II、グレード：A)

(5) 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

[要望番号：II-253.1]

1) 2010 年集計された日本のコホート研究論文

村島直哉、渡辺勲史、太田正之ほか 全国コホート調査に基づく出血性胃噴門穹窿部・胃穹窿部静脈瘤に対する各種治療法の治療効果 日本門脈圧亢進症学会誌 2010.16:88-10

ヒストアクリルにリピオドールを混合した内視鏡的硬化療法あるいは α -シアノアクリレートとリピオドールを混合した内視鏡的硬化療法は、保存的治療に比し止血効果が有意に高いうえ、治療に伴う合併症で死因となるものはなく、胃静脈瘤緊急止血として有用であった。肝硬変症では、Child 分類 C で胃静脈瘤再出血が多く、多変量解析でも有意な再出血因子であった。また、我が国の胃静脈瘤止血術では、多くの治療が組み合わされて行われ、特に期待的な場合は B-RTO や手術など複数治療を適宜選択し、良好な止血延命効果がもたらされている。

2) 用量に関する日本での研究

島川武:Hystacryl を用いた食道胃静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法の基礎的および臨床的研究. Gastroenterological Endoscopy 1993; 35(7): 1531-1543
基礎的検討により、Hystacryl は従来の硬化剤と異なり、血液と重合体を形成し、これが塞栓物となって優れた止血効果を生じることが判明した。また Lipiodol と混合し、70-80%濃度で用いれば局所停滞性、X線造影効果とも良く安全と考えられた。臨床的検討では、本法を施行した 11 例全例に完全止血と静脈瘤の縮小がえられた。また、肝機能や出血凝固系機能の異常、他臓器塞栓などの副作用は認められなかった。以上より、Hystacryl を用いた硬化療法は、安全で有効な治療法であると考えられる。

[要望番号：Ⅱ-253.2]

選択的静脈カテーテル法を用いた cyanoacrylate-リピオドール混合液による胃静脈瘤血管塞栓術に関する臨床治療成績が知られている。

1) Kiyosue H, Matsumoto S, Yamada Y, Hori Y, Okino Y, Okahara M, Mori H. Transportal intravariceal sclerotherapy with N-butyl-2-cyanoacrylate for gastric varices. J Vasc Interv Radiol. 2004 May;15(5):505-9. PMID: 15126663

体静脈を經由しカテーテルを使用できる排出静脈のない胃静脈瘤の4例に対しN-butyl-2-cyanoacrylate(Histoacryl)を用いた経門脈静脈瘤内硬化療法が行われた。全例において胃静脈瘤は、経肝又は経回腸門脈経路でマイクロカテーテルにより2~5mLのNBCA-リピオドールの混合液を注入することにより塞栓された。合併症はなく経過観察における胃内視鏡検査により、静脈瘤の消失(3例)又は顕著な消失(1例)がみられた。観察期間中(6~46ヶ月)、胃静脈瘤の再発は及び静脈瘤出血はみられなかった。経門脈静脈瘤内硬化療法は選択された症例において胃静脈瘤の塞栓に有用であった。

2) Tajiri T, Onda M, Tani N, Yoshida H, Mamada Y: A comparison of combination endoscopic therapy and interventional radiology with esophageal transection for the treatment of esophageal varices.

Hepatogastroenterology. 2002 Nov-Dec;49(48):1552-4. PMID: 12397733

この検討はレトロスペクティブにカルテをレビューしたもので、内視鏡的治療に加えてインターベンショナル(IVR)治療を受けた16例の食道静脈瘤患者と23例の食道離断術を受けた患者の結果を比較した。5年間のフォローアップ期間の主要評価項目には再治療と死亡を含めた。IVRと内視鏡的治療法のグループの1年、3年、5年の再治療率はそれぞれ16.7%、8.7%、58.3%であり、食道離断術グループでは25.2%、75.0%、31.2%であった。再治療率は食道離断術グループの方が低かった(p=0.015)。生存率をIVRと内視鏡的治療法のグループと食道離断術グループで比較すると3年生存率は91.7% vs 91.7%、5年生存率では82.5% vs 89.5%とほぼ同等であった。累計の再治療率についてもほぼ同等であった。IVRと内視鏡的治療法の組み合わせ治療は高い治療効果がえられ、また肝機能がよくない食道静脈瘤の患者に対して手術に対する代替案を提供している。

(6) 上記の(1)から(5)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>

[要望番号：Ⅱ-253.1]

出血性胃静脈瘤の内視鏡的治療

[要望番号：Ⅱ-253.2]

出血性胃静脈瘤に対する経カテーテル血管塞栓治療

学会からの要望は、提出されたガイドライン・文献等に基づき、現在必要に応じて日常臨床にて適切に使用されており、要望は妥当であり、追加の臨床試験・市販後調査等を要しないものとする。

<要望用法・用量について>

[要望番号：Ⅱ-253.1]

緊急かつ救命治療として、リピオドールとの混合比率をヒストアクリルで 60%以上とした上で、内視鏡下に出血部位に直接穿刺注入する。注射量は混合液において一回に 3ml 以内にとどめる。

[要望番号：Ⅱ-253.2]

胃静脈瘤からの出血がみられる場合、緊急かつ救命治療として、シアノアクリレート薬剤との適切な混合比率を 50%以下とし、選択的静脈カテーテル法を用いて出血部位に投与する。

学会からの要望は、提出されたガイドライン・文献等に基づき、現在必要に応じて日常臨床にて適切に使用されており、実施施設、施行医の要件が確保され、上記の用法用量が守られれば、上記の要望は妥当であり、追加の臨床試験・市販後調査等を要しないものとする。

<臨床的位置づけについて>

[要望番号：Ⅱ-253.1]

食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法と同じ

[要望番号：Ⅱ-253.2]

病態に関しては、食道静脈瘤に対する内視鏡的硬化療法と同じ。また治療技術に関しては、動脈性出血に対する血管塞栓術と同じ。

学会からの要望は、提出されたガイドライン・文献等に示されているように、出血性胃静脈瘤、特に孤立性胃静脈瘤は、解剖学的、血流動態などの点で結紮療法などによる他の治療が困難であり、内視鏡治療は一時止血効果が高く緊急止血治療時には外科的手術以外の唯一選択肢となると考えられるものの、再出血が懸念される。BRTO(ballon occluded retrograde obliteration)

は熟練した医師の下で行うことにより再出血のリスクは少ないとされるが、排血路が事前に明らかになっていることが重要である。また X 線透視下で行われる経カテーテル的 NBCA(n-butyl-2-cyanoacrylate) / リピオドール治療法はシャントから門脈内に血流がある場合や門脈本幹に腫瘍栓を合併する場合、複雑な網の目のような血管を確実に遮断する場合、又、他の物質では塞栓が難しい血管の瘤の内腔などを短時間で塞栓する場合などには非常に有効な手段である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 今回要望されている治療方法は、多くの科学的な臨床試験結果を含む文献、国内及び主要国のガイドライン等により、その有効性および有用性、安全性が示されていることより十分なエビデンスが存在していると考えられ、新たに同様の臨床試験の必要性を認めません。特に経カテーテル的血管塞栓治療についてはフランスで適応が取得されていることもあり、諸外国とともに本邦においても毎年様々な学会で報告されているように IVR 専門医のいる医療機関において広く臨床で使用されています。

このように適応外使用を含め長年にわたる臨床経験の蓄積が多数報告されていることから、新たな市販後調査等についても必要としないものと考えます。又、出血性胃静脈瘤は致死率が高く、緊急性を要することを考慮すると、患者の同意等必要な手順を踏まえて行う試験の実施は事実上困難であると考えられます。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)