

日本では血管内投与禁忌とされている塞栓物質についてのステートメント

2008年4月

日本インターベンショナルラジオロジー学会

理事長 岡崎正敏

健保委員長 水沼仁孝

以下に掲げる材料は日本の医療法では血管内投与が禁忌とされています。しかし、これらの塞栓物質としての有用性は広く知られており一般的に臨床診療に用いられています。それにも関わらず保険適応申請が行われない理由としては血管内投与を行うための治験にかかる費用が非常に高額であること、新規に保険適応となっても使用量は変わらず、製造販売側には新たな利益をもたらさないことなどがあげられます。

本学会ではこれら塞栓物質がインターベンショナルラジオロジー(Interventional Radiology:IVR)による治療には不可欠であることより、IVR治療を受ける方々、保険関係者を対象に、塞栓物質としての適応・使用法・合併症などについてステートメントを行います。

リピオドール

現行の適応:

- リンパ管造影や子宮卵管造影のための造影剤
- 肝細胞癌治療剤スマンクス動注用の懸濁用液

塞栓物質としての適応:

- 肝癌に対する肝動脈塞栓療法(Transcatheter Arterial Embolization:TAE、外保連申請予定新術式名:経皮的塞栓術・肝癌)
- 液状塞栓物質NBCA(n-butyl-2-cianoacrylate)使用時

肝癌に対する肝動脈塞栓療法が施行される場合、リピオドールという油性造影剤と抗がん剤が混和され肝動脈内に投与されます。リピオドールはリンパ管造影や子宮卵管造影のための造影剤としては認可されていますが血管内投与は現在、医療法上、禁忌とされています。そこで使用にあたりその理由を説明いたします。

ご理解とご承諾が頂ければ、リピオドールを使用して治療を致します。

1. 使用目的:この治療(TAE)を行うためには、腫瘍を栄養する肝動脈に挿入したカテーテルから抗癌剤と共に塞栓効果と抗癌剤の効果(治療効果)を高めるためにリピオドールと呼ばれている油性の造影剤を抗癌剤と混和して(混ぜて)流すことが一般化しており、この度の治療に際してもリピオドールを使用したいと思えます。

2. 有用性:リピオドールの塞栓効果と抗癌剤の効果が増強し、治療効果を高めるだけでなく、流した領域の小さな病巣(腫瘍)の検出にも役立ち、さらに治療後の効果や再発の診断、追加治療を行うための指標(めやす)としての有用性もあります。

3・副作用:肝機能の一時的な低下、肝膿瘍、胆管炎などの副作用(不具合)が生じることがあります。副作用の有・無と程度は、注入する量と範囲によって異なります。病状に合わせて注意深く注入することで、効果を高めて副作用を少なくする配慮をしています。

4. 認可:リピオドールはリンパ管造影や子宮卵管造影のための造影剤としては認可されています。また、肝細胞癌動注用治療剤であるスマンクスの懸濁用液として認可されています。

5. 使用状況:TAEに使用することは、約20年前前から日本で行はれ、日本だけでなく世界に普及(広がって)しています。

最近では、癌の存在する部分だけを選択して塞栓する亜区域または区域塞栓術(Segmental TAE)に使用することが多く、その有効性と安全性はさらに向上しています。

無水エタノール

腎細胞癌、副腎癌(腎腫瘍または副腎腫瘍)治療ためには、血管造影の手技を応用して行われる経皮的機能廃絶術:腎(副腎)動脈塞栓術(療法)が必要であることを理解していただいたと思いますが、この治療には血管内投与が禁忌とされている無水エタノールと言う薬剤を使用しますので、その理由をこれから説明いたします。

ご理解とご承諾が頂ければ、無水エタノールを使用して治療を致します。

1. 使用目的:この治療(脱機能術)を行うためには、腫瘍を栄養する腎動脈や副腎動脈に挿入したカテーテルから、栄養動脈を閉塞させると同時に腫瘍細胞の機能を消失させるために、無水エタノールを単独またはヨード系造影剤と混和して(混ぜて)流すことが一般化しており、この度の治療に際しても無水エタノールを使用したいと思います

2・副作用:腎臓や副腎の外に流れ出た無水エタノールにより、アルコール中毒に似た症状(不具合)が生じることがあります。副作用の有・無と程度は、注入する量と範囲によって異なります。病状に合わせて注意深く注入することで、効果を高めて副作用を少なくする配慮をしています。

3. 使用状況:無水エタノールを動脈塞栓および組織固定の目的で使用することは、約 20 年前から米国で行われ、全世界に普及(広がって)しています。

最近では、癌や良性腫瘍の存在する部分だけを細かいカテーテルで選択的に治療する方法も進化、改良されており、その有効性と安全性はさらに向上しています。

平成16年10月には体表から肝癌を穿刺、無水アルコールを注入して癌を凝固する治療法(エタノール注入療法:PEIT)に用いる場合に使用が認可されました。

<http://www.info.pmda.go.jp/shinvaku/g0410.html>

NBCA

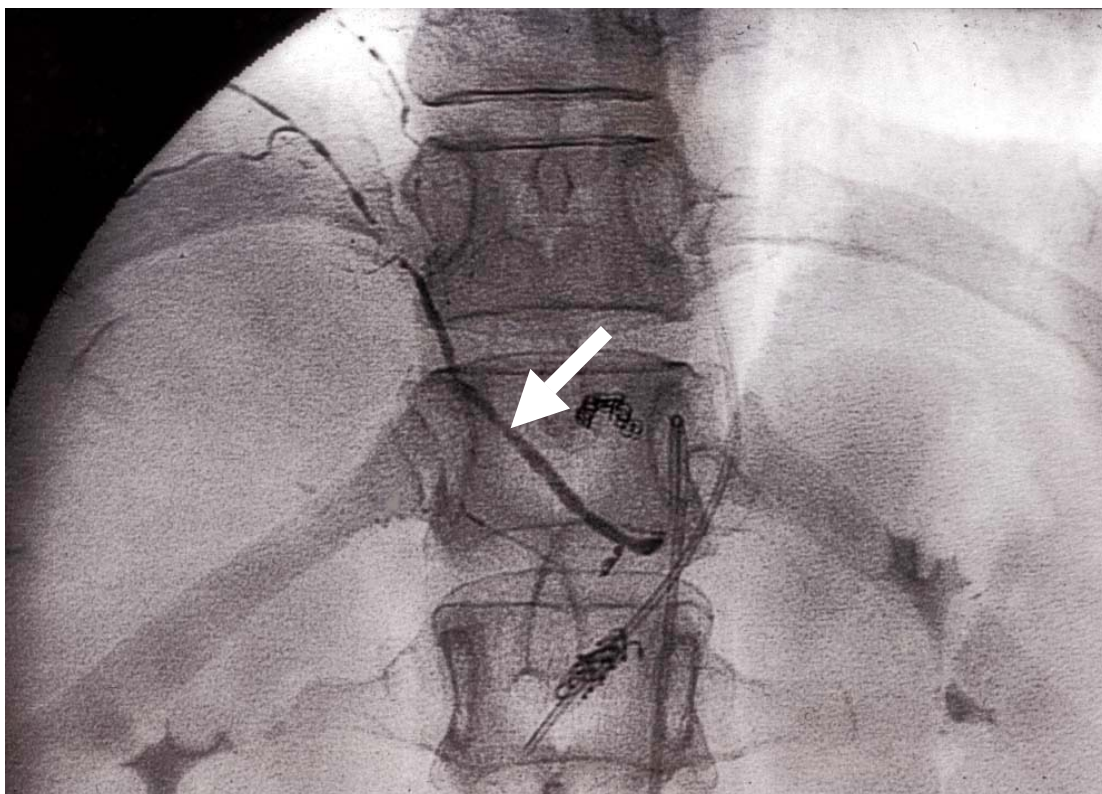
NBCA(n-butyl-2-cianoacrylate)は一般には瞬間接着剤として用いられているもので、医療用のものは形成外科などの領域で縫合せずに皮膚を接合する場合などに用いられています。このため、本邦では医療器具としては承認されていますが、血管内への投与や皮膚など体の表面部分以外への使用は認められていません。また、本品は液体ですが、接着剤としての性質上、体液、特に血液と触れた場合には速やかに重合反応を起こして固まるため、液体の状態でカテーテルなどの管を通して体の中に導き、ここで体液と反応させることにより、体内の構造にあった形の固形物を形成することができます。特に、血管内に注入した場合には、その部位の血管の形状にあわせて血管内で固まるため、血管の形に合わない他の塞栓物質よりも良い結果の得られることがあります。例えば、他の塞栓物質では塞栓の難しい血管のコブ(瘤)の内腔をつぶしてしまう治療、網の目のような血管の連絡(血管網)を遮断する治療、血管内に留置する治療用のカテーテルを固定する場合になどがこれにあたります。また、血管以外の部位でも、気管や消化管に生じた穴を一次的に塞ぐ目的で使用される場合などがあります。このため、海外でも塞栓術の必要な血管系の治療などに使用されており、一部の国では特定の疾患に対する塞栓物質としての承認もなされています。

NBCAの原液はX線透視下では見えなく、また血液と触れた場合には数秒という非常に短い時間で固まるため、しばしばリピオドールという油性の造影剤と混ぜて使われます。このリピオドールとの混ぜ方の比率により重合して固まるまでの時間を数秒から数十秒に調節することができるため、この調整により目的とする部分でうまく固まり、良い結果が得られるよう工夫して使用されています。た

だし、注入した後に液体から固体に変化し、さらにくっつく(接着する)という性質をもっていますので、合併症を起こさずに、適切な部位で固まらせ良い結果を得るためには、ある程度の技術的習熟が要求されます。

NBCA自体の体内への投与による反応性の重篤な障害が報告されていませんが、万一、NBCAが目的とする部位以外に流入して固まった場合には、その部位の血流障害や固着による合併症が発生し、注入に用いたカテーテルなどの器材が接着されて抜けなくなってしまうなどの合併症も報告されています。

このように、NBCAは他の医療器材にはない優れた特性から、塞栓材料あるいは接着剤として一部のIVRで用いられていますが、医療器材として承認された用法ではないため、使用する医師の裁量により、使用する医師の責任において、患者さんの了解の下に使用されているのが現状です。



NBCA使用例:

治療のため複雑な網の目をもつ血管の血流を途絶する必要がある、リピドールと混和して注入され、目的部位で固まったNBCA。このような血管はNBCA以外で塞栓することはできない。

ゼラチンスポンジ (スポンゼル・ゼルフォーム)

【背景】ゼラチンスポンジは、ゼラチンという成分からなり、昔から様々な外科的手術の際に止血のために使用されてきた安全性の確立された物質です。生体内でゼラチンスポン

ジは徐々に吸収され最終的には消失します。動脈を塞栓させることを目的に使用され始めたのはおよそ 25 年前です。動脈塞栓術は全身の様々な疾患に対して行われていますが、ゼラチンスポンジは数多くある塞栓物質のなかでこれまで最も使用されてきたもののひとつです。動脈内に注入すると、ゼラチンスポンジ細片は目的の動脈内に停滞して、そこで形成された血栓とともに、その動脈のみをある一定期間（約 2～4 週間）閉塞させた結果、その末梢の組織を壊死させることができます。その後ゼラチンスポンジは、徐々に吸収されていき、体内から消失します。

【使用適応】塞栓を行うゼラチンスポンジの種類は医療機関により異なりますが、以下のような種類があります。

名前	保険適応名	注意事項	備考
スポンゼル	各種外科領域における止血		
ゼルフフォーム	各種外科領域における止血、褥瘡潰瘍	血管内には使用しないこと	
ジェルパート	肝細胞癌患者における肝動脈塞栓療法		平成 17 年 1 月承認

これまで動脈塞栓に関する保険適応をゼラチンスポンジはありませんでしたが、最近、ジェルパートというゼラチンスポンジが肝動脈塞栓に対して適応を取得し、近く発売の予定です。

【安全な使用法】ゼラチンスポンジを用いた動脈塞栓療法を行う際には、塞栓療法に対する専門的知識と施行技術を有する医師のもとで、緊急時に十分な措置が可能な医療機関において治療を受けることが最も大事なことです。ゼラチンスポンジは安全な物質ですが、塞栓を行う標的血管以外の血管に流入した場合、想定外の血管の塞栓に伴い、下表のような副作用が出ることも知られています。

塞栓療法	有害事象名
脾動脈塞栓術	脾破裂
AVM の塞栓硬化療法	皮膚・粘膜等の表層組織壊死
骨盤部外傷出血に対する動脈塞栓術	術後組織壊死
転移性脊髄腫瘍に対する動脈塞栓術	足壊死, 腸管壊死
骨盤骨折に伴う後腹膜出血に対する両側内腸骨動脈塞栓術	下血・粘血便
	大臀筋壊死・膿瘍
	直腸全層壊死
子宮動脈塞栓術	筋腫核の腔内への脱出あるいは感染症
肝損傷に対する肝動脈塞栓術	肝膿胞・肝壊死
グロムス腫瘍に対する動脈塞栓術	耳後創の閉鎖不全・耳介の一部に壊死

血管塞栓物質としてのゼラチンスポンジについて

日本 IVR 学会学術委員会

担当理事 中村健治

1. ゼラチンスポンジについて

ゼラチンスポンジは、ブタあるいは牛の骨、皮膚、じん帯を酸またはアルカリで処理して得た粗コラーゲンを水で加熱抽出して製されたものである。市販品としては止血用ゼラチンスポンジ:商品名スポンゼル(アステラス製薬株式会社)、滅菌吸収性ゼラチンスポンジ:商品名ゼルフォーム(ファイザー株式会社)、が販売されている。各種外科領域における止血材料として開発されたため、効能・効果は各種外科領域における止血、褥創潰瘍となっている¹⁾。然るに、現在ではそのほとんどが血管塞栓術の塞栓物質として用いられている。

血管塞栓術に用いる際にはシート状のゼラチンスポンジをメスやはさみを用いて1~数mm径の細片を作成、造影剤と混和、ゲル状にし、これを血管カテーテルを介して目的血管内に注入し血流を遮断する。血管内に注入されたゼラチンスポンジは、徐々に吸収され最終的には消失するので、その血管塞栓効果は一過性である。それゆえ、臓器血流が完全に且つ永続的に遮断される金属コイルなどの永久塞栓物質とは異なり、塞栓された既存動脈は再開通するため臓器機能障害を最小限に抑えることが可能である²⁾。また、ゼラチンスポンジによる血管塞栓術は、阻血により容易に壊死化する多血性腫瘍や本来血流が保持されるべき血管が破綻した出血の際に行われるので、一過性の血流遮断を来たずゼラチンスポンジは血管塞栓物質として極めて好都合な材料と言える。

2. 血管塞栓物質としての適応

肝細胞癌・腎癌・子宮筋腫などをはじめとする多血性腫瘍などに対し阻血性壊死効果を図る治療、血管性病変に対し凝固壊死を図る治療、外傷性出血や消化管出血に対する経皮的止血術、臓器機能廃絶術などに広く用いられている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。

1) **抗腫瘍効果**: 腫瘍の栄養血管を遮断することにより腫瘍を阻血性壊死に至らしめる。ゼラチンスポンジの塞栓による抗癌治療は多血性腫瘍に対して広く行われているが、特に原発性肝細胞癌に対しては1982年、山田ら³⁾が報告して以来、全世界で行われるようになり、有力な治療法として評価が確立している⁶⁾⁷⁾。後述のごとく日本肝癌研究会追跡調査委員会による全国原発性肝癌追跡調査報告⁸⁾によれば、肝癌は2002~2003年の2年間で肝癌に対する肝動脈塞栓術は4636例に対して行われ、塞栓術後の累積生存率は1年、74.5%、3年、40.2%、5年、21.3%である。肝動脈塞栓術は、多くの患者背景が不良で、肝切除や局所療法の適応外の患者に対して行われていることを考慮すれば、その有効性は明らかである。また、2002年に報告されたLlovetやLoらの無治療群と塞栓術群の前向き比較試験でも有意差を持って予後の延長に寄与していると報告されている⁹⁾¹⁰⁾。それゆえ、現在では外科切除やラ

ジオ波焼灼術などの治療適応外の患者に対して肝動脈塞栓術を行わないことはむしろ倫理的に問題があると考えられる 11)。

2) **経皮的止血術**：転落や交通事故などの外傷による動脈破綻による出血や消化管出血などの際に破綻した動脈をゼラチンスポンジで塞栓することにより止血される。特に、骨盤の多発性出血例に対しては動脈塞栓術が第一選択の治療法となっており、年間数多くの患者の救命がなされている 4)。

3) **臓器機能廃絶術**：蛋白漏出性腎症や脾機能亢進症など臓器機能の廃絶や抑制すべき病態の際に腎動脈や脾動脈の塞栓術が極めて有効で、外科手術で臓器摘出を行うことなしに不要な臓器の機能を廃絶することが可能である 5)。

3. ゼラチンスポンジの血管内投与に関する合併症について

ゼラチンスポンジに関連する臨床的な有害事象については、「医薬品副作用・感染症報告」および文献や研究報告などの調査を行っており、医薬品副作用・感染症報告ではアナフィラキシーショック、呼吸困難、ARDS、ギランバレー症候群、腎不全および間質性肺炎などが報告されている。また、文献調査では約 70 件の報告があり、肺水腫、低酸素血症、心不全、DIC および敗血症などの重篤な合併症が報告されている。

治療対象の内訳は、肝癌 59 件、腎嚢胞 12 件、子宮筋腫 15 件、喀血 11 件、脾機能亢進症 1 件、外傷 15 件で、肝癌の塞栓術では発熱 12 件、肝膿瘍 7 件、胆管炎 5 件、紅斑・発赤 4 件、胆汁性嚢胞・胆汁瘻 4 件、肝機能障害 4 件、組織壊死 4 件、胸水 2 件である(別紙資料)。しかし、これらのうち、阻血性疼痛や腫瘍壊死による発熱は血管塞栓術による治療過程のなかで当然生ずる事象であり、有害事象とは言えず、残る事象に関してもゼラチンスポンジの物性との因果関係について考察された報告は見られず、さらに併用されるリピオドールや抗がん剤に伴う有害事象との判別も困難である。

一方、ゼラチンスポンジによる肝動脈塞栓術の基礎的研究として、1983 年、佐藤らは 12)、犬肝動脈にゼラチンスポンジ細片を注入し、肝組織に与える影響について検討したものがある。それによると肝動脈内に注入されたゼラチンスポンジは約 1 月でほぼ完全に溶解、吸収されて塞栓血管は再開通し、25 例中 2 例に小梗塞巣が見られたのみで塞栓領域の肝組織障害も軽微で臓器機能が温存され、その安全性を報告している。

4. 血管塞栓物質としての実績

2006 年、日本肝癌研究会追跡調査委員会による「第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告書」によれば、肝癌は 2002～2003 年の 2 年間で 15,681 例が治療されている。主な治療法は、手術が 5268 例(33.6%)、局所療法が 4890 例(31.2%)、肝動脈塞栓療法は 4636 例(29.6%) に対して行われ、全肝細胞癌の 51.5%(他療法との重複)に肝動脈塞栓術が施行されている 8)。これはあくまで調査委員会の登録症例であるので非登録例が相当数あり、また複数回の肝動脈塞栓術を施される患者が多数存在し、実際にはこの数倍ののべ施行例があると考え

られる。

さらに、2006年に日本IVR学会は、肝細胞癌におけるリピオドール併用塞栓術の使用実態調査を行った。IVR 指導医(現、IVR 専門医)修練認定施設全 170 施設にアンケート調査を依頼し、155 施設(回収率 91.2%)より回答を得た。経カテーテル治療を行った肝細胞癌全症例(延べ)14,622 症例中、抗癌剤動注のみが施行された例は 1,762 症例で、ゼラチンスポンジを用いた肝動脈塞栓術は 12,860 例と大半を占めていた。

これらの調査結果からも明らかのように、肝動脈塞栓術は肝細胞癌の治療の大きな柱であり、ゼラチンスポンジはそれに欠くことのできない血管塞栓物質である。

製造販売元であるアステラス製薬株式会社の報告によれば、最近半年間のゼラチンスポンジ出荷数は 5cm×2.5cm サイズが 155,796 枚、10cm×7cm サイズが 36105 枚の計 19 万枚以上で、その 35-40%が血管塞栓術(特に、肝癌に対するものが圧倒的に多いと考えられる)に用いられていると推測される。

5. 多孔性ゼラチン粒(商品名:ジェルパート)製造承認審査における血管塞栓物質としてのゼラチンスポンジの認識

アステラス製薬株式会社が創製、日本化薬株式会社が販売している商品名:ジェルパートは[類別]医薬用品 4.整形用品[一般的名称]その他の外科・整形外科用手術材料(多孔性ゼラチン粒)として承認されているがその成分はゼラチンスポンジとまったく同一であり、平成 16 年 11 月 17 日付けの審査報告ではゼラチンスポンジが肝細胞癌の代表的治療である肝動脈塞栓療法において広く臨床使用されていることを認識している。さらにジェルパートの承認はゼラチンスポンジの血管塞栓物質としての実績比較に基づいて行われている。

6. 医薬品副作用情報 No.135 を根拠とした課長通達の非合理性

血管内投与禁忌の根拠となった医薬品副作用情報 No.135 は、ジノスタチンステマラマー(商品名:スマンクス)を用いた肝動脈塞栓療法による副作用について記載されたもので、黄疸、肝不全、肝膿瘍等の肝機能障害、アナフィラキシー様ショック等の副作用が 31 例に発生したと記載されている。これら副作用の発生原因としては、原疾患である肝細胞癌の自然経過、あるいは薬剤(ジノスタチンステマラマーおよび懸濁用剤として用いているヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル)との因果関係が指摘されているのみであり、ゼラチンスポンジが有害事象の原因とは言及していない。従って、血管塞栓物質として長く臨床使用されてきたゼラチンスポンジをこの医薬品副作用情報を根拠として血管内投与禁忌とする明快な根拠は存在しない。

【文献】

- 1) アステラス製薬効能書より引用
- 2) 山田龍作ほか: 各種悪性腫瘍に対する transcatheter arterial embolization の経験. 脈管学 18:563,1978
- 3) Yamada R et al: Hepatic arterial embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. Radiology 148: 397, 1983
- 4) 隈崎達夫: 重症骨盤骨折における TAE-手技、臨床評価ならびに問題点を中心として. 日本災害医学会誌 42:504,1994
- 5) 日高輝之: 良性腎疾患に対する腎動脈塞栓術による腎機能廃絶術. 日医放会誌 54: 1107,1994
- 6) Nakamura H et al.: Transcatheter Oily Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. Radiology 1989; 170: 783-786.
- 7) Uchida H et al: Transcatheter hepatic segmental arterial embolization using lipiodol mixed with anticancer drug and gelfoam particles for hepatocellular carcinoma. Cardiovasc.Intervent Radiol 13:140,1990
- 8) 第 17 回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003). 日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会 2006(文献発表はまだで、報告書のみです)
- 9) Llovet J M et al.: Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. THE LANCET 2002; 359(18): 1734-1739.
- 10) Lo C M et al.: Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. HEPATOLOGY 2002; 35(5): 1164-1171.
- 11) 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班編. 科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 金原出版 2005; 東京.
- 12) 佐藤守男: 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓治療法の基礎的、臨床的検討. 日本医放会誌 43:977, 1983