

専門家報告書

食道静脈瘤及び胃基底部静脈瘤出血の治療に対する

HISTOACRYL®

1. 目次	
2. 緒言	3
3. 医薬品の特徴	5
4. 毒性／機能試験	7
5. ヒトにおける治療への適用	10
6. 医薬品の副作用	12
7. 臨床適用に関する要約と結果	14
8. 参考文献	15
9. 署名	18

2. 緒言

食道静脈瘤及びこれより稀な胃基底部静脈瘤は、通常は肝硬変の結果としての、稀には肝疾患のない場合の、及び脾静脈または門脈の血栓症の結果としての門脈圧亢進によって引き起こされる。これらの静脈瘤の破裂は生命を脅かす出血につながる。肝疾患がないが、門脈または脾静脈血栓症がある場合は、門脈体静脈シャント形成または脾臓摘出の適応である。しかし、通常、原因は肝臓機能の制限を伴う肝硬変である。肝硬変患者のおよそ60%に食道静脈瘤がある (Cales et al. 1988)。肝硬変と食道静脈瘤のある患者で、出血を起こしたことがない者のうち約30~40%で静脈瘤破裂が生じる (Sauerbruch et al. 1991)。食道静脈瘤出血後、再発のリスクは70%にもなる (Cales et al. 1990)。

肝硬変における食道静脈瘤出血の死亡率はなお高い。出血を起こした患者の約半分は、出血の結果として、または出血により引き起こされた肝不全の結果として直ちに死亡する (Cales et al. 1988, Sauerbruch et al. 1991)。肝硬変患者の約3分の1は、静脈瘤出血の結果として死亡する (Cales et al. 1988)。これらのデータから、急性出血の治療と出血再発の予防を改善する必要性が示される。この25年間に、いくつかの新たな治療方法が確立された。加えて、急性静脈瘤出血の止血に対するリスクと成功率に関する基本的な評価が実施されている。

最新の治療法

急性出血の治療：最も広く行き渡っている方法は、出血している食道静脈瘤の内視鏡的硬化療法である。ドイツでは、硬化療法は、急性出血中の1%ポリドカノールの静脈瘤内注入または傍静脈注入である。この方法で、症例の90%以上で急性食道静脈瘤出血を止めることができる。ポリドカノールの局所注入を、4~8日間隔で数回繰り返す。ポリドカノール注入により破裂した静脈瘤が硬化し、ポリドカノールの組織毒性が静脈瘤の局所血栓症と血管壁の線維化を伴う炎症を引き起こす (Soehendra et al. 1983)。組織毒性によって、次の合併症が生じる (12件の試験の合併症発生率中央値)；硬化症性潰瘍 (31%)、出血 (9%)、食道狭窄 (8%)、食道穿孔 (2%)、胸水 (6%)、肺炎 (6%)、発熱 (14%) 及び心膜炎と門脈血栓症の個別症例 (Sauerbruch et al. 1991)。局所麻酔薬であるポリドカノールは、稀にアレルギー反応と徐脈性心不整脈を引き起こす。内視鏡的硬化療法の全合併症に対する累積発生率は20%から40%で、手技による死亡率は2%である (Sauerbruch et al. 1991)。死因は誤嚥、硬化症性潰瘍の出血または穿孔で、極めてまれに心臓タンポナーデであった。

他の手術によらない手技は、バルーンタンポナーデ、静脈瘤の内視鏡的結紮術、及び経頸静脈的肝内門脈体静脈ステントシャント形成術 (TIPS) である。急性静脈瘤出血の止血に対し、バルーンタンポナーデの有効性は硬化療法と同様か (Soderlund et al. 1985)、それより低い (Barsoum et al. 1982, Paquet et al. 1985)。バルーンタンポナーデ1回実施後、出血の早期再発が硬化療法より多い。出血が重度である場合は、静脈瘤の内視鏡的結紮術を実施するのが難しい。結紮器を内視鏡に取り付けなければならないので、視野が限定され、流れ出る血液を吸引するのが困難になるからである。しかし、最初にこの方法を報告した医師など、方法に習熟した医師は、硬化療法と同程度の頻度で内視鏡的結紮術によって急性静脈瘤出血を止血できる (Stiegmann et al. 1992)。

再発性出血の予防：急性出血の治療後、ドイツでは一般的にポリドカノールを用いた内視鏡的硬化療法でその後の出血の予防を実施する。緊急治療後、静脈瘤が消失するまで7から10日の間隔で、選択的硬化療法を平均4回実施する必要がある (Sauerbruch et al. 1991)。症例の約70%で、食道静脈瘤を完全に消失できる。しかし、患者の約3分の1は静脈瘤が完全に消失する前に出血が再発する (Sauerbruch et al. 1991)。最初の出血の翌週に出血再発の危険性が最も大きい。再発性出血の原因は、粘膜の潰瘍化 (硬化療法で頻繁に生じる後遺症) またはまだ消失していない静脈瘤自体である。組織毒性及び出血の早期再発が、硬化療法の大きな短所である。再発性出血の選択的予防としての他の手術によらない方法は、 β 遮断薬、内視鏡的静脈瘤結紮術、及びTIPSによる治療である。

β 遮断薬での治療中の出血の再発頻度は、硬化療法中と同じである (Pagliaro et al. 1992)。内視鏡的静脈瘤結紮術 (EL) は、再発性出血の予防に関して内視鏡的硬化療法より優れている。最も新しいメタアナリシス (無作為化対照試験10件; EL422例、ES424例; 平均観察期間9.5ヵ月) では、累積合併症率 (23%対ESでの41%) と出血の再発 (27%対ESでの46%) は平均して内視鏡的硬化療法 (ES) より低く、生存率 (74%対ESでの64%) は高かった (Bernard B et al. 1995)。TIPSは有効であるが、技術的に極めて複雑な出血の再発予防法である。出血再発の発生率を約10%減少できる。しかし、進行肝硬変患者 (Child-Pugh段階B及びC) の20~30%で慢性肝性脳症を引き起こす。2年以内に血栓性シャント閉塞が10~20%、シャント狭窄が20~30%生じるので、再介入が必要なが多い (Conn 1993)。TIPS後の平均生存期間は、内視鏡的硬化療法または内視鏡的静脈瘤結紮術より長くない。内視鏡的硬化療法と対照的に、従来のシャント形成術や離断手術では再発性出血は少ないが、肝性脳症の頻度が高く、生存率は改善しない (Sauerbruch et al. 1991)。

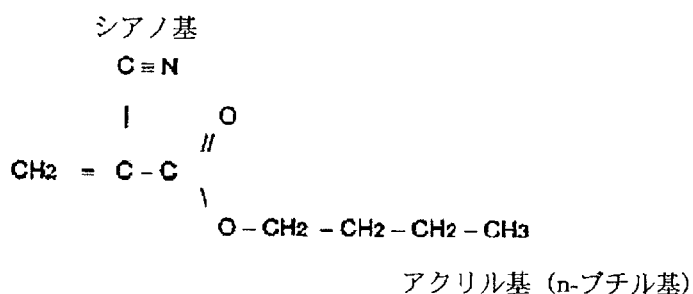
硬化療法中に β 遮断薬 (プロプラノロール) を追加することの有用性は証明されていない (Jensen et al. 1989, O'Connor et al. 1989, Vinel et al. 1992, Westaby et al. 1989)。対照的に、制酸は良好な効果を与えられ考えられる。硬化療法により生じる食道潰瘍に対する出血リスクをオメプラゾールが減少するのを示すことができたが、含まれる患者数が少なかった (Gimson et al. 1991)。

3. 医薬品の特徴

Histoacryl®はシアノアクリレート系の組織接着剤で、適用後に組織上で重合して接着する。すなわち、液状モノマーが組織液中のヒドロキシイオンと反応して、固体の創傷密封物質に変換される。

一般的な化学的性状

Histoacryl®は、一連の技術用接着剤 (technical adhesives) と同様、N-アルキルシアノアクリレート系である。この場合は、n-ブチル 2-シアノアクリレートである。



アルキル基は接着強度に、シアノ基は組織タンパク質との結合、アクリレート基は重合に関与する。

重合速度は、アルキル側鎖の長さの関数である。炭素原子 4 個を持つアルキルシアノアクリレートは組織と接触後数秒以内に重合できる。加えて、アルキル側鎖の長さが他の物理化学的特性、例えば湿潤性や柔軟性に影響を及ぼす。メチルシアノアクリレートなどアルキル側鎖が短いシアノアクリレートは柔軟性が高く、対照的にブチル誘導体は柔軟性が低い。

側鎖と無関係に全てのシアノアクリレートは重合時に発熱し、短鎖のメチルシアノアクリレートが最も発熱する。

要約すると、化学構造に関しては、アルキル鎖の長さが、重合、接着力、及び発熱により生じる組織反応に決定的に重要であると言える。

組成

1 アンプルの Histoacryl®中の含有量：

ブチル 2-シアノアクリレート (Enbucrylat)	0.5 g
食用色素 E 141	0.175 mg AMFarbV
クロロフィル、油溶性	
ハイドロキノン	0.25 mg USP XXII

(安定剤)		
二酸化硫黄	0.025 mg	USP XXII
(安定剤)		
リン酸	0.003 mg	DAB 10
(安定剤)		

合成

ポリマーからモノマー接着剤を製造する。フォルムアルデヒドとアルキルシアノアセテートの反応により合成する。減圧蒸留後に 175~240℃で分解することにより、接着剤自体を製造する。様々なシアノアクリレートモノマーは完全に混和性である。このため、混和することにより、ある程度まで、望ましい効果を得ることができる。

ポリマーの除去

アセトンまたはジメチルホルムアミドを用いて、重合した接着剤を皮膚や器具から除去できる。毒性学的な理由から、アセトンのみを使用すべきである。

保存に関する指示

Histoacryl®は+5℃以下で保存すること。使用直前に接着剤をチューブから出すこと。

作用機序

陰イオン、特に血液中のヒドロキシル陰イオンと接触したときに発熱反応で急速に重合して凝固するので、Histoacryl®は静脈瘤を除去するのに適切である (Pevsner et al. 1982)。動脈内に注入した n-ブチルシアノアクリレートは、血管内に樹脂円柱 (plastic cylinder) が導入された結果、まず直ちに血管の狭窄または栓塞を引き起こす。しかし、次に、異物肉芽腫による炎症反応、リンパ組織球の浸潤及びいくらかの血管壁壊死巣が存在する (Vinters et al. 1985)。最後に、注射部位に線維化が存在する。樹脂円柱による静脈瘤の直接的な栓塞と線維化が相乗的に働いて、食道静脈瘤症例における出血再発のリスクを減少すると考えられる。粘膜下静脈瘤への注入後、1 から 4 ヶ月以内に n-ブチルシアノアクリレートの円柱は食道壁から内腔へ送り込まれる (Ramond et al. 1989, Gotlib 1990, Soehendra et al. 1991)。

4. 毒性／機能試験

毒性

試験プログラムの概要及び目的

記載する試験は、Histoacryl®に対する毒性プログラムの一部である。ヒト赤血球での溶血試験、全身注射試験、埋植試験、皮内試験、細胞毒性試験、及びエームス試験とマウスリンパ腫試験形式での変異原性試験を実施した。

ヒト赤血球の溶血

試験の概要及び目的

本試験の目的は、Histoacryl®の溶血特性を明らかにすることであった。

結果の要旨

Histoacryl®試験試料の溶出液を溶血試験で調べた。Histoacryl®は *in vitro* でヒト赤血球の溶血を引き起こさなかった。試験試料は、本試験の要件を満たした。

USP XXII に基づく皮内試験

試験の概要及び目的

本試験の目的は、ウサギへの皮内注射により、試験試料から溶出可能な物質に局所刺激特性すなわち局所毒性があるかどうかを試験することであった。

結果の要旨

USP XXII に基づく皮内試験にかけたところ、Histoacryl®は本試験の条件を満たした。

USP XXII に基づく全身注射試験

試験の概要及び目的

本試験の目的は、Histoacryl®の溶出液のマウスへの単回静脈内投与により、全身内在的 (system-immanent) 毒性反応が生じるかどうかを試験することであった。

結果の要旨

USP XXII に基づく全身注射試験にかけたところ、Histoacryl®は本試験の条件を満たした。

USP XXII に基づく埋植試験

試験の概要及び目的

本試験の目的は、ウサギの筋肉内に埋植して、肉眼検査したときの Histoacryl® の組織耐性を試験することであった（埋植後 72 時間）。

結果の要旨

USP XXII に基づく組織耐性試験にかけたところ、Histoacryl® は本試験の条件を満たした。

マイクロタイトレーション試験における溶出液の細胞毒性試験

試験の概要及び目的

本試験の目的は、Histoacryl® の溶出液に、マイクロタイトレーション試験で培養した 3T3 マウス線維芽細胞の増殖と代謝に影響を及ぼす毒性不純物が含まれるかどうかを試験することであった。

結果の要旨

37°C で 24 時間に生成した試験溶出液は、培養細胞の増殖を有意に阻害しなかったため、細胞毒性とみなされない。

エームス試験に基づく変異原性試験

試験の概要及び目的

本試験の目的は、非細胞毒性濃度、軽度細胞毒性濃度、及び細胞毒性濃度の Histoacryl® または重合した Histoacryl® からの溶出液が、ネズミチフス菌の Ta 1535、TA1537、Ta 98、及び TA100 株に対し変異原性かどうかを試験することであった。

結果の要旨

本試験で、原核生物（細菌）に対する Histoacryl® の変異原性を調べた。試験条件下で Histoacryl® は変異原作用を示さなかったが、陽性対照物質は変異原性を誘発した。

マウスリンパ腫試験を用いた変異原性試験

試験の概要及び目的

本試験の目的は、非細胞毒性濃度、軽度細胞毒性濃度、及び細胞毒性濃度の Histoacryl® または重合した Histoacryl® からの溶出液が、「LK5178/Y TK+/-哺乳動物細胞」試験で変異原性陽性かどうかを試験することであった。

結果の要旨

本試験で、真核生物に対する Histoacryl®の変異原性を調べた。試験条件下で Histoacryl®は変異原作用を示さなかったが、陽性対照物質は変異原性を誘発した。

5. ヒトにおける治療への適用

適用形式

硬化療法における治療の成功は、出血が直ちに止まること、及び静脈瘤を消失させることにより出血の再発を防ぐことにある。制限因子は、静脈瘤の完全な血栓が生じる前に、数週間にわたり出血再発の確率が高いことである。シアノアクリレート適用の背景にある考えは、最初に静脈瘤を迅速に消失することである (Binmoeller, Soehendra 1995)。

併用療法：今日、シアノアクリレートの使用者のほとんどは、大きな静脈瘤流路 (large variceal channels) へのシアノアクリレート/リピオドルの静脈瘤内注入と、1%ポリドカノールの静脈瘤内/傍静脈瘤注入による小さな静脈瘤流路 (smaller variceal channels) の硬化療法の併用を選んでいる。

治療頻度/治療間隔：即時に止血する場合は、全ての静脈瘤が消失するまで5~7日の間隔で選択的注入を行う。既に注入した静脈瘤を、5~7日間隔以上の頻度で治療すべきでない。完全に血栓が形成されるまで、すなわち静脈瘤が完全に消失するまで、治療を継続すること。

Histoacryl®による食道及び胃基底部静脈瘤の内視鏡的栓塞：液体 Histoacryl®のみでは、凝固して、直ちに内視鏡を損傷してしまう。Histoacryl 使用前に、内視鏡の生検用導管 (biopsy channel) をシリコンオイルですすぐこと。加えて、凝固しないように、Histoacryl®を Lipiodol®で希釈すること。Lipiodol に含まれている X 線造影剤により、血管内に注入した Histoacryl を通常の X 線で検出できる。

Binmoller と Soehendra (1995) は、食道または胃基底部への Histoacryl の注入上限をそれぞれ1セッションあたり 0.5 mL 及び 1.0 mL と報告した。静脈瘤内注入 (食道静脈瘤) は、0.5 mL 対 0.8 mL の比率での Histoacryl®と Lipiodol® Ultra Fluid (Byk Golden) の混液 1.3 mL からなる。最高4回の注入を実施できる。すなわち、1セッションあたり 4×1.3 mL 以下、または8回の注入、すなわち1週間あたり 8×1.3 mL の注入を実施することができる。一般に、各治療的内視鏡法で、静脈瘤流路 (varix channel) 1つあたり上記の注入を1回のみ行う。Histoacryl を用いて1週間以内に1回または2回の内視鏡セッションで、この方法で全てのグレード3または4の静脈瘤 (直径5 mm 以上の静脈瘤) を消失できる (Gotlib)。塞栓症がないことを証明するために、Histoacryl 注入後24時間以内に胸部の X 線検査を行うことが推奨される。

1%ポリドカノールを用いた併用療法：小さな静脈瘤 (グレード I から II) は、Histoacryl の血管内投与にあまり適さない。小さな静脈瘤は1%ポリドカノールを用いた硬化療法にかける。内視鏡で挿入した硬化療法針から注射部位あたり3 mL 以下の1%ポリドカノールを血管内及び傍血管に注入することにより、Aethoxyskelerol® (1%ポリドカノール) による硬化療法を実施する。1%ポリドカノールの投与量が注入あたり3 mL を超えて多いと、または総投与量が多いと (セッションあたり25 mL より多いとき)、たいていは静脈瘤流路が完全に血栓化する前に、急速に潰瘍が形

成される可能性がある。次いで、出血の危険性が増加する。潰瘍の辺縁での静脈瘤出血は、Histoacryl/Lipiodol 注入による栓塞に適切である。逆に、急速に潰瘍が形成されるため、既に Histoacryl を注入した静脈瘤流路に 1%ポリドカノールを併用注入することは避けるべきである。Histoacryl/Lipiodol により静脈瘤を消失させた後、粘膜下層のポリドカノール誘発性線維化からさらに再発性静脈瘤が形成されるのを避けるために、噴門の小さな再発性の食道静脈瘤はポリドカノール硬化療法で消失すべきである (Gotlib 1990, Soehendra et al. 1991)。

今までの臨床経験

N-ブチルシアノアクリレートは、動脈の血管内栓塞及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、食道及び基底部の静脈瘤栓塞のために数年間使用されてきた (Ramond et al. 1989, Feretis et al. 1990, Soehendra et al. 1991)。

食道静脈瘤の急性出血症例において、ポリドカノールによる硬化療法に失敗後、可塑性接着剤の n-ブチルシアノアクリレートによる内視鏡的静脈瘤栓塞が止血に用いられた (Feretis et al. 1990, Soehendra et al. 1991)。

患者 168 例で N-ブチルシアノアクリレートを使用した後ろ向き非対照試験で、Soehendra et al. (1991) は、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。栓塞に対する合併症率は、硬化後 (ポリドカノール) と同様である。

胃の静脈瘤の治療において静脈瘤の急性出血と選択的消失の双方に対し、n-ブチルシアノアクリレートで良好な結果が得られた (Ramond et al. 1989, Feretis et al. 1990)。

治療試験の要約

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%

併用：シアノアクリレート+ポリドカノール

6. 医薬品の副作用

局所合併症及び副作用：当該量の Histoacryl® を血管の内腔に入れると、直ちに硬化して、静脈瘤の即時狭窄と望ましい硬化を伴う発熱反応を引き起こす。数日後に n-ブチルシアノアクリレートのカキャストが粘膜壊死を引き起こして、食道または胃の内腔に排出される。壊死／潰瘍形成、及び慢性的に癒痕化した食道狭窄の結果としての出血は、n-ブチルシアノアクリレートによる静脈瘤栓塞後のほうが前標準療法であるポリドカロールによる硬化後より頻度が低かった (Feretis et al. 1990、Soehendra et al. 1991)。

Histoacryl® の使用は、主として大きな食道静脈瘤に限定すべきである。直径の小さな食道静脈瘤の症例では、傍静脈瘤注入はかなりの組織潰瘍形成を引き起こす可能性があるため、投与を厳密に静脈内にするよう注意を払うべきである。このように直径の小さな食道静脈瘤は、1%ポリドカロールを用いた硬化によるほうが良好に治療される。

特定のリスク：5年間にわたり、Gotlib (1990) は、食道静脈瘤を Bucrylat または Histoacryl で治療した患者 317 例で、治療方法と因果関係がありそうな死亡を認めなかった。狭窄（ブジー挿入術で可逆的）、菌血症及び発熱などの合併症は個別症例でのみ認められた。同様に、Binmoller と Soehendra (1995) も 9年間にわたり 407 例の患者群で重篤な合併症を認めなかった。

しかし、個別の重度合併症の報告はあった。Mostafa ら (1993) は致命的な肺栓塞症を報告し、Thakeb ら (1995) は門脈の n-ブチルシアノアクリレートでの栓塞後に致命的な敗血症性門脈血栓症の症例を報告した。Binmoller と Soehendra (1995) は、Histoacryl の 3 から 4 倍の過量投与（静脈瘤流路あたり Histoacryl/Lipiodol® 10 mL 以下）をこれらの合併症の考えられる原因とした。

シアノアクリレートモノマーの癌原性を除外しない文献中の報告がある。今までに、シアノアクリレートで静脈瘤治療を受けた 2000 例以上の患者のうち、癌原性の可能性のあるエビデンスを示したものはなかった (Samson, Marshall 1987)。N-ブチルシアノアクリレートが血管内または組織内で人体により徐々にしか分解されないのは事実であるが、一方 Histoacryl 円柱は食道内腔に排出されるので、長期的な影響を実質的に除外できる (Binmoller, Soehendra 1995)。

N-ブチルシアノアクリレートを用いた動物実験では、悪性腫瘍 (malignoma) の高発生率は示されなかった (Vinters et al. 1985)。これまでの 25 年間にヒトに数百万回適用した後 (外皮または種々の他の適応)、悪性腫瘍 (malignoma) を発現した症例は記録されていない。

一般的なリスク：(皮膚／眼)：接着剤を不適切に厚く適用すると、重合プロセスの結果として組織に熱損傷が生じる可能性がある。広い部分に接着剤層をあまり密着して適用すると、結合組織による創傷治癒が妨害され、吸収が困難になる。不注意に適用しすぎた場合、最初の数秒以内に乾いた綿棒で接着剤を除去できる。

Histoacryl® 使用時に、特に眼に本物質が誤って付着した場合、数日以内に自然に分解する。

Histoacryl®について他の副作用報告は報告されていない。

7. 臨床適用に関する要約と結果

Histoacryl®を毒性学的に試験した。全身注射試験、埋植試験、皮内試験、細胞毒性試験及び変異原性試験で、毒性または変異原性のエビデンスは示されなかった。

臨床的検討に関する多くの出版物で、食道-胃静脈瘤の治療における Histoacryl®及び他のシアノアクリレート系接着剤の有効性と安全性が確認された。後ろ向き試験の結果に基づくと、一般的な従来の硬化療法と比較して、Histoacryl とポリドカノールによる併用治療により出血再発率が30%から12%に減少した。このために、死亡率も低下した。

本動物実験結果と多くの文献報告からは、臨床適用におけるリスクの可能性についてのエビデンスは示されなかった。ここに記載した方法での静脈瘤の内視鏡的消失に対する適用は、安全とみなすことができる。Histoacryl とポリドカノールによる併用治療は、食道及び胃基底静脈瘤の治療で患者にとってかなりの利点がある。

8. 参考文献

- Barsoum MS, Bolous FI, El-Rooby AA, Risk-Allah Ma, Ibrahim AS. 出血性食道静脈瘤の管理におけるタンポナーデ注入硬化療法 Br. J. Surg. 1982; 69: 76-8.
- Bernard B, Lebrech D, Mathurin P, Opolon P, Poynard T. 肝硬変患者の消化管再出血予防における内視鏡的結紮術及び内視鏡的硬化療法のメタアナリシス (抄録) Hepatology 1995; 22: 251A.
- Binmoeller, K.F, Soehendra, N. (1995) Superglue: 静脈瘤出血と基底静脈瘤に対する解答? Endoscopy. 1995; 27: 1-5.
- Calès P, Desmorat H, Vinel JP, Caucanas JP, Ravaud A, Gerin P, Brouet P, Pascal JP. 肝硬変患者における食道の大静脈瘤発生率: 初回出血予防に対する適用 Gut 1990; 31: 1298-1302.
- Calès P, Pascal JP. Histoire naturelle des varices oesophagiennes au cours de la cirrhose (de la naissance à la rupture). Gastroenterol. Clin. Biol. 1988 ; 12 : 245-54.
- Conn HO. 経頸静脈的肝内門脈体静脈シャント形成術: 最新技術 Hepatology 1993 ; 17 : 148-158.
- Dai Monte PP, Baroncini D, Piemontese A, et al. 上部消化管静脈瘤の内視鏡的治療における N-ブチル-2-シアノアクリレート Endoscopy 1994; 26: 401.
- Fereis C, Tabakopoulos D, Benakis P, Cenofontos M, Golematis B. Histoacryl を用いた食道及び胃静脈瘤出血の内視鏡的止血 Endoscopy 1990; 22: 282-4.
- Gimson A, Polson R, Westaby D, Williams R. 注入硬化療法後の難治性食道潰瘍の管理におけるオメプラゾール Gastroenterology 1991; 99: 1829-31.
- Gotlib J P, Zimmermann P: (Une nouvelle technique de traitement endoscopique des varices oesophagiennes: lobiteration. Endosc Dig 1984 ; 7 : 10-12
- Gotlib J P: シアノアクリル系組織接着剤を用いた食道及び胃静脈瘤の内視鏡的栓塞 Can J Gastroenterol 1990 9 : 637-638.
- Jensen SL, Karup N. 内視鏡的硬化療法経過中の食道静脈瘤からの再出血予防におけるプロプラノロール Scand J Gastroent 1989 ; 24 : 339-345.
- Kleber G, Sauerbuch T, Ansari H, Paumgartner G. 肝硬変における静脈瘤出血の予測: 前向きフォローアップ試験 Gastroenterology 1991; 100: 1332-7.
- Mark PA, Cummings JE, Galil K, Schofield I, Wright GZ. N-ブチル-2-シアノアクリレート系組織接着剤の弱い変異原性 (抄録) J Dent Res 1982; 61: 288.
- Mostafa I, Omar MM, Nouh A: ブチルシアノアクリレートによる胃静脈瘤出血の内視鏡管理 Endoscopy 1993; 25: A11.
- O'Connor KW, Lehman G, Yune H. 出血性食道静脈瘤に対する 3 つの非外科的治療の比較 Gastroenterology 1989; 96: 899-906.
- Pagliari L, D'Amico G, Thorkild I, Sorensen A, Lebrech D, Burroughs A, Morabito A, Tine F, Politi F,

- Traina M. 肝硬変における初回出血の予防。非外科的治療の無作為化試験のメタアナリシス *Ann. Int. Med.* 1992; 117: 59-70.
- Paquet KJH, Feussner H. 食道胃静脈瘤からの急性出血における内視鏡的硬化療法及び食道バルーンタンポナーデ：前向き、対照、無作為化試験 *Hepatology* 1985; 5: 580-3
- Pevsner HP, George ED, Doppman J. Interventional radiology ポリマーに関する最新情報：Acrylic Neurosurgery 1982; 10:314-316.
- Preits G, de Comberlato M, Guelmi A, et al.: 出血性食道（EBV）及び胃（GBV）静脈瘤における N-ブチル-シアノアクリレート：肝硬変患者 135 例における経験 *Endoscopy* 1993; 25:A14.
- Ramond MJ, Valla D, Gotlib JP et al. Obturation endoscopique des varices oeso-gastriques par le Bucrylate, 1: Etude clinique de 49 malades. *Gasteroenterol Clin Biol* 1986, 10: 575-579.
- Remond MJ, Valla D, Mosnier JF, Degott C, Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. ブチルシアノアクリレートによる胃静脈瘤の内視鏡的栓塞の成功 *Hepatology* 1989; 10:488-493.
- Rauws EAJ, Jansen PLM, Tytgat GNJ: Bucrylate を用いた胃静脈瘤の内視鏡的硬化療法：急性出血の治療と長期フォローアップ *Gastrointest Endosc* 1991; 37:A242.
- Samson D, Marshall D: イソブチル-2-シアノアクリレートの臨床使用対実験的使用 *J Neurosurg* 1987; 37: 318-319.
- Sauerbruch T, Fischer G, Ansari H. 静脈瘤注入硬化療法 *Balliere's Clinical Gastroenterology* 1991; 5: 131-153.
- Söderlund C, Ihre T. 出血性食道静脈瘤の内視鏡的硬化療法対保守的管理 *Acta Chir. Scand.* 1985; 151: 449-56.
- Soehendra N, De Heer K, Kempeneers I, et al. 静脈瘤の内視鏡的硬化療法後の食道の形態学的変化 *Endoscopy* 1983; 15: 291-296.
- Soehendra N, Grimm H, Maydeo A, Nam V, Eckmann B, Brückner M. 内視鏡的硬化療法—個人的経験 *Hepato-Gastroenterol.* 1991; 38: 220-223.
- Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Korula J, Lieberman D, Saaed Z, Reveille M, Sun J, Lowenstein SR. 出血性食道静脈瘤に対する内視鏡的結紮術と比較した内視鏡的硬化療法 *N Engl J Med* 1992; 326: 1527-1532.
- Thakeb F, Salama Z, Salama H, Abdel Raouf T, Abdel Kader S, Abdel Hamid H. 出血性食道静脈瘤の管理における N-ブチル-2-シアノアクリレートとオレイン酸エタノールアミンの併用使用の価値 *Endoscopy* 1995; 27: 1-5.
- Vinel JP, Lamouliatte H, Calès P, Combis JM, Roux D, Desmorat H, Pradere B, Barjonnell G, Quinton A, Pascal JP. プロプラノロールが内視鏡的硬化療法中の静脈瘤栓塞前の再出血率を減少 *Gastroenterology* 1992; 102: 1760-63.
- Vinters HV, Galli KA, Lundie MJ, Kaufmann JCE. シアノアクリレートの組織毒性。選択的レビュー *Neuroradiology* 1985; 27: 279-291.

Westaby D, Melia W, Hegarty J. 注入硬化療法中の静脈瘤栓塞前の再出血率を減少するためのプロプラノロールの使用 *Hepatology* 1986; 6: 673-675.

9. 署名

Leipzig, 06 March 1996

署名

Prof. Dr. F. Berr

Medical Hospital and Outpatient Clinic II

University of Leipzig

Melsungen 11.3.96

署名

Prof. Dr. R. Grundmann

Director of the Management Group Medical

Science, B. Braun Melsungen AG

Melsungen