

脳神経領域における液体塞栓物質 適正使用指針

2022年4月

日本脳神経血管内治療学会、日本脳神経外科学会、日本IVR学会

指針作成委員（順不同）

日本脳神経血管内治療学会（幹事学会）

清末 一路 熊本大学大学院 生命科学研究部 画像診断解析学

坂井 信幸 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科

佐藤 徹 近畿大学医学部 脳神経外科・脳卒中センター（委員長）

東 登志夫 福岡大学筑紫病院 脳神経外科（副委員長）

藤中 俊之 国立病院機構大阪医療センター 脳神経外科

宮地 茂 愛知医科大学 脳神経外科

日本脳神経外科学会

中瀬 裕之 奈良県立医科大学 脳神経外科

日本IVR学会

清末 一路 熊本大学大学院 生命科学研究部 画像診断解析学（再掲）

三村 秀文 聖マリアンナ医科大学 放射線医学

医学専門家

石井 暁 京都大学大学院 脳神経外科

大石 英則 順天堂大学順天堂医院 脳神経外科

松丸 祐司 筑波大学 脳神経外科、脳卒中予防医学

2022年4月1日 第1版

2022年9月1日 第1.1版

目次

目次	----- 1
略語・略号表	----- 2
はじめに	----- 3
推奨	----- 4
1. 機器	----- 5
(1) Onyx	
(2) ヒストアクリル	----- 6
(3) PHIL	
(4) その他	
2. 適応	----- 7
(1) Onyx	
(2) ヒストアクリル	
3. 実施環境	
(1) 実施医療機関	
(2) 実施医	
4. 治療の留意点	----- 8
(1) Onyx	
(2) ヒストアクリル	
5. 本邦の現状	----- 9
(1) Onyx 国内臨床試験、市販後の状況	
(2) ヒストアクリルの現状	----- 10
文献	----- 11
利益相反	----- 14

略語・略号表

略語・略号	略していない表現（英文）	略していない表現（和文）
95% CI	95% confidence interval	95%信頼区間
AVF	arteriovenous fistula	動静脈瘻
AVM	arteriovenous malformation	脳動静脈奇形
bAVM	brain arteriovenous malformation	脳動静脈奇形
CT	Computed Tomography)	コンピュータ断層撮影
dAVF	dural arteriovenous fistula	硬膜動静脈瘻
DSA	Digital Subtraction Angiography	デジタルサブトラクション血管造影法
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EVG	Elastica Van Gieson	エラスチカワンギーソン
EVOH	ethylene vinyl alcohol	エチレンビニルアルコール
FBS	Fetal bovine serum	ウシ胎児血清
HEMA	2-Hydroxyethyl methacrylate	メタクリル酸 2-ヒドロキシエチル
IDE	Investigational Device Exemption	治験医療機器の適用免除
INR	International Normalized Ratio	国際標準比
MEM	Minimum Essential Medium	イーグル最小必須培地
MRA	Magnetic Resonance Angiography	磁気共鳴血管造影法
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
NBCA	n-butyl-2-cyanoacrylate	n-ブチル-2-シアノアクリレート
PBS	Phosphate Buffered Saline	リン酸緩衝生理食塩水
PLGA	Poly-lactide-co-glycolide	ポリ乳酸・グリコール酸共重合体
PVA	Polyvinyl (alcohol)	ポリビニルアルコール
sAVM	spinal arteriovenous malformation	脊髄動静脈奇形
UPTT	Unactivated Partial Thromboplastin Time	非活性化部分トロンボプラスチン時間
USP	U.S. Pharmacopeia	米国薬局方

はじめに

脳血管内治療では出血性疾患や短絡性疾患の病変を閉塞する塞栓術が重要な治療法であり、使用する血管塞栓材料にはコイル、ビーズなどの固形塞栓材料が用いられている。固形材料では治療を完遂できない病変に対し、液体塞栓材料が有用とされ様々な領域で使用されていた。本邦では日本脳神経血管内治療学会および日本インターベンショナルラジオロジー学会（IVR 学会）が要望学会となり、2007年12月18日に開催された医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会において、ONYX 液体塞栓システム LD（以下 Onyx、イーヴィースリー社、当時）、Trufill n-Butyl cyanoacrylate (nBCA) Liquid Embolic System（ジョンソン・エンド・ジョンソン社）、ヒストアクリル（ビー・ブラウンエースクラップ社）が「国内での医療ニーズが高く優先して早期導入すべき医療機器」に選定された。

Onyx は、外科手術以外では治療困難な脳動静脈奇形（brain arteriovenous malformation; bAVM）の外科摘出術に際し術前塞栓術が必要な患者を適応として 2008 年 9 月に薬事承認され、さらに国内臨床試験の結果を基に経静脈的塞栓術等では十分に治療目的を達成することが困難な硬膜動静脈瘻（dural arteriovenous fistula; dAVF）への適応拡大が 2018 年 4 月に承認された。

この度、外科用接着剤として本邦でも使用されているヒストアクリル(NBCA)が血管内治療に用いる塞栓材として薬事承認されることになり、機序の異なる 2 種類の液体塞栓材料が国内で使用可能となったので、本療法に関連する日本脳神経血管内治療学会、日本脳神経外科学会、日本 IVR 学会は「脳神経領域における液体塞栓物質 実施基準」を改定するとともに、「脳神経領域における液体塞栓物質 適正使用指針」を策定し発表することとした。本療法の実施者は、本指針の内容を十分に理解した上で、適切な適応と手技によって本療法を行っていただきたい。

2022 年 4 月

関連 3 学会 脳神経領域における適正使用指針作成委員会

推奨

● 機器

1. 治療に際しては、薬事承認を得た医療機器を用いる。
薬事承認されているのは、ONYX 液体塞栓システム LD (Onyx)、ヒストアクリルである。
現在、PHIL の国内臨床試験が行われている。

● 適応

2. 治療適応は、個別の医療機器の薬事承認条件に基づく。
Onyx の適応は、bAVM の摘出前塞栓術または dAVF の血管塞栓術である。脊髄および海綿静脈洞部の dAVF への有効性と安全性は確認されていない。
ヒストアクリルの適応は、bAVM、脊髄動静脈奇形 (spinal arteriovenous malformation; sAVM)、dAVF、頭頸部および脳腫瘍、出血性病変等である。
いずれもこれまで行われてきた外科手術や血管内治療により、安全に根治的治療が可能と考えられるものに対する適応は慎重に検討すべきである。

● 実施環境

3. 実施医療機関は、高機能血管撮影装置を有し、常時脳神経外科手術を行える環境を有する必要がある。
脳血管内治療を行うことが出来る環境、すなわち血管造影室または手術室に血管撮影装置を備えていることが必須である。また治療中および治療後に外科治療を要することがあり得るため、脳神経外科手術が常時行える環境を有することも必要である。安全に使用するためには機器の X 線透視下での視認性が重要であり、高機能血管撮影装置が設置されていることが望ましい。

4. 実施医は、それぞれの塞栓材の使用に関する講習等を受講した、日本脳神経血管内治療学会認定脳血管内治療専門医 (脳血管内治療専門医) または日本インターベンショナルラジオロジー学会認定 IVR 専門医 (IVR 専門医) とする。
対象疾患に対する他の治療法を踏まえた上で液体塞栓物質を用いた血管塞栓術の適応を判断でき、当該超選択的塞栓術の実施に必要な知識と経験を有する医師が行う必要がある。

● 治療の留意点

5. 個々の機器の標準的取り扱いおよび使用方法を遵守し、安全かつ正確に機器を使用する。
それぞれの塞栓物質の特徴と、安全に使用するために必要な知識と技術の習得に特に留意すること。
6. 塞栓術後の塞栓状態を確認し、適切に画像診断を用いて経過を観察する。

● 調査、研究

7. 関係学会が定めた調査研究、市販後調査に協力する。

1. 機器

(推奨)

治療に際しては、薬事承認を得た医療機器を用いること。

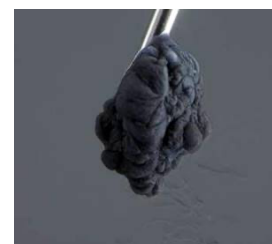
現在、薬事承認されているのは、ONYX 液体塞栓システム LD とヒストアクリルである。

1.1 Onyx™ Liquid Embolic System、Medtronic Inc. (以下 Onyx)

脳動静脈奇形 (bAVM) 又は硬膜動静脈瘻 (dAVF) の血管塞栓術のために開発された医療

機器である。Onyx の本質はエチレンビニルアルコール (Ethylene Vinyl Alcohol; EVOH) コポリマーであり、ジメチルスルホキシド

(dimethyl sulfoxide; DMSO) を溶媒として溶解した EVOH に X 線透視下における視認性を得るため微粒子化したタンタル粉末が添加されている。塞栓の機序は、標的血管に注入されると、溶媒である DMSO が血液中で拡散することにより EVOH が析出し、析出塊 (右図) が形成されることにより標的血管が塞栓される。



濃度の違いにより粘度の異なる Onyx 溶液 (Onyx 18、Onyx 34) があり、粘度の低いものはより遠位部位に到達して析出塊を形成することから、通常、標的血管の位置 (遠位又は近位) によって使い分けられる。

欧州の CE マークを 1999 年 9 月に取得し、その適応は「Embolization of lesions in the peripheral and neurovasculature, including arteriovenous malformations and hypervascular tumors」と広く、カナダ、オーストラリアの承認はそれぞれ 2000 年 5 月、2008 年 4 月で欧州と同じ適応である。米国では 2005 年 7 月に「Presurgical embolization of brain arteriovenous malformations (bAVM)」を適応として承認された。

Onyx の米国承認取得のため実施された IDE 試験は、Spetzler Martin Grade の 4 以下の外科的摘出術適応の脳動静脈奇形 (bAVM) を有する患者を対象に、液体アクリル系接着剤 (NBCA) を対照とし、多施設前向き無作為化比較試験として北米 20 施設で行われた。試験への同意が得られた 125 例のうち、事後のスクリーニング不適格 2 例および硬膜動静脈瘻 (dAVF) 併発 6 例を除いた 117 例 (試験群 54 例、対照群 63 例) が評価対象とされた。主要有効性評価項目は、AVM の大きさ (容積) の減少が 50%以上を手技成功とし、画像解析できなかつた 6 例 (試験群 4 例、対照群 2 例) を除いた試験群 50 例、対照群 61 例について、それぞれ 96.0% (48/50)、85.2% (52/61) が 50%以上の AVM 容積減少が達成され、試験群は対照群と比較して非劣性が認められた ($p < 0.001$)。副次有効性評価項目として手術時の失血量及び切除時間を評価し、試験群と対照群の平均失血量はそれぞれ 1023 ± 1341 mL、 887.4 ± 1025 mL ($p = 0.57$) であり、切除時間はそれぞれ 394 ± 173 分、 403 ± 191 分 ($p = 0.80$) であり両群間に統計学的な差は認められなかつた。安全性評価項目として評価した合併症／有害事象の発生率は両群間で統計学的な差は認められなかつた。本試験中、試験群 2 例で摘出手術後の死亡があつたが、それぞれ術中の出血、術後の脳卒中が原因であつた[1]。この結果を基に、外科手術以外では治療困難な脳動静脈奇形の外科摘出術に際し、術前塞栓術が必要な患者を適応として 2008 年 9 月に薬事承認され、2009 年 7 月に保険償還が開始された。Plug and push 法で、単一の feeder から十分な塞栓が得られることが示された[2]。また Onyx は長期的にも高い塞栓率を示した[3]。Onyx は硬膜動静脈瘻に対する塞栓術にも使用されており[4, 5]、メタ解析においてもその安全性が示された[6]。本邦では、医師主導治験の結果を基に、2018 年 4 月に経静脈的塞栓術等では十分に治療目的を達成することが困難な硬膜動静脈瘻への適応の拡大が承認され、2018 年 9 月に保険償還が開始された (5.本邦の現状を参照)。

1.2 ヒストアクリル

シアノアクリレートは、モノマーの状態では粘性の低い液性で、微量の陰イオンと接触すると重合してポリマーを形成し硬化接着する。メチルまたはエチルシアノアクリレートは瞬間接着剤として用いられているが、硬化物が無臭無毒で科学的に安定している n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) が医療用瞬間接着剤として 1980 年代から世界的に広く使用されている。NBCA の血管塞栓機序には鋳形状硬化物 (cast) や血栓の形成、血管壁への接着、血管内皮障害の 3 つの硬化が関与するとされる [7]。ヒストアクリルは NBCA を主成分とし、本邦では皮膚創傷に対する組織接着剤として認可されていた。2013 年には、胃静脈瘤内視鏡的血管塞栓材料として承認されている。1980 年代から脳動静脈奇形への臨床使用が始まっており [8]、ヒストアクリルの類似医療機器である TRUFILL® nBCA Liquid Embolic System (ジョンソン・エンド・ジョンソン社) は 2000 年には米国 FDA で、術前処置として血行遮断術が必要な場合の脳動静脈奇形 (AVM) に対する塞栓術を適応として承認された。2005 年までに 10,000 例を超える症例に使用されている。FDA 承認を目的とした米国における既承認血管塞栓物質 PVA との多施設前向き無作為比較試験が行われた。NBCA 群および PVA 群にそれぞれ 52 例、50 例が割り付けられ、Spetzler-Martin Grade の平均値はいずれも 2.9、ナイダス容積の平均はそれぞれ 22.2cm³、21.7cm³であった。主要有効性エンドポイントである病変容積減少率は、NBCA 群で 79.4%、PVA 群で 86.9%、同じく主要エンドポイントである閉塞流入血管数は NBCA 群で平均 2.2、PVA 群で平均 2.1 であり、脳動静脈奇形に対する術前塞栓材料として PVA と同等であることが示された。手術時間や輸血を必要とした患者数は両群で差がなかった [9]。その後、NBCA を用いた血管塞栓術は、ナイダス摘出術や定位放射線治療の治療前処置、あるいは 5-10% の症例では単独治療として行われてきた [9-11]。NBCA は他にも硬膜動静脈瘻 [12] や脊髄動静脈シャント疾患 [13] の治療や、中枢神経腫瘍の摘出術前塞栓 [14] においても塞栓物質として使用されてきた。本邦では、これまでの知見の蓄積を基に、2022 年 3 月に血管内治療への適応の拡大が承認され、2022 年 9 月に保険償還が開始された (5.本邦の現状を参照)。



1.3 PHIL

PHIL (Microvention) は Poly-lactide-co-glycolide (PLGA) 及び 2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA) コポリマーを塞栓物質、DMSO を溶媒とする析出型の液体塞栓材である。X 線透視下で視認性を得るために、ヨウ素がポリマーに結合しているため、可視化材の沈殿がなく攪拌の必要がない [15, 16]。2014 年 7 月に CE マークを取得している。現在、米国で dAVF を対象とした IDE 試験が行われている。国内では、bAVM の摘出前塞栓術および dAVF の経動脈的塞栓術を対象とする 2 つの医師主導治験が行われている。

1.4 その他

TRUFILL® nBCA Liquid Embolic System (ジョンソン・エンド・ジョンソン社) [17] は 2000 年 9 月に FDA より摘出前塞栓術に用いる塞栓材料として承認されているものの本邦には導入されていない。

Onyx と同じ EVOH コポリマーを塞栓物質とする析出型の液体塞栓材として SQUID 12/18/34 (Emboful/BALT) が欧州で CE マークを取得して臨床使用されているが、本邦には導入されていない [15, 16]。

2 機器の適応条件

(推奨) 個別の医療機器の薬事承認条件に基づいて使用すること

2.1 Onyx

bAVM の摘出前塞栓術または dAVF の血管塞栓術である。脊髄および海綿静脈洞部の dAVF への有効性と安全性は確認されていない。

bAVM に対して、米国承認取得のため NBCA を対象とした多施設前向き無作為化比較試験が行われ、非劣性が認められた。わが国での国内臨床試験は行われていない。dAVF については医師主導国内臨床試験が行われ、Onyx の有効性と安全性が示された。本試験では海綿静脈洞部および脊髄の dAVF は含まれていなかった (1.1 参照)。

2.2 ヒストアクリル

本邦の適応は「出血性病変、血管奇形、腫瘍、シャント性疾患等における止血、出血防止、床の緩和等」であり、bAVM、sAVM、dAVF、頭頸部および脳腫瘍、出血性病変等が対象である。いずれもこれまで行われてきた外科手術や血管内治療により、安全に根治的治療が可能と考えられるものに対する適応は慎重に検討すべきである。

bAVM に対して、米国承認取得のため PVA を対照とした多施設前向き無作為化比較試験が行われ、同等の成績が示された (1.2 参照)。わが国での多施設共同後ろ向き観察研究 (JR-NET1, 2, 3) において、bAVM, sAVM, spinal dAVF, cranial dAVF, 頭蓋内腫瘍についての良好な成績が示されている (5.2 参照)。

3 実施環境

3.1 実施医療機関

(推奨) 実施医療機関は、高機能血管撮影装置を有し、常時脳神経外科手術を行える環境を有する必要がある。

脳血管内治療を行うことが出来る環境、すなわち血管造影室または手術室に血管撮影装置を備えていることが必須である。本機器を用いる血管内治療を安全に施行するためには、機器の X 線透視下での視認性が非常に重要であり、高機能血管撮影装置が設置されていない環境では行うべきではない。また治療中および治療後に外科治療を速やかに要することがあり得るため、脳神経外科手術が常時行える環境を有することも必要である。

3.2 実施医

(推奨) 実施医は、それぞれの塞栓材の使用に関する講習等を受講した、脳血管内治療専門医または IVR 専門医とする。

実施医は対象疾患に対する他の治療法を踏まえた上で、液体塞栓物質を用いた血管塞栓術の適応を判断できることが求められる。液体塞栓物質を用いる血管内治療は、標的部位にマイクロカテーテルを超選択的に誘導することが求められる。またそれぞれの液体塞栓物質の性状、治療戦略に適した注入手技、治療中の数々の技術的困難に適確に対応することが求められる。それぞれの塞栓材の使用に関する講習等を受講した脳血管内治療専門医または IVR 専門医でなければならない。

実施医療機関、実施医の基準は、液体塞栓物質を用いる血管内治療の普及度および安全性の検証結果をもとに、慎重に定めることが望ましいが、個別の医療機器の運用基準は当該機器を製造販売する企業と行政の判断による。

4. 治療の留意点

bAVM の安全な塞栓にはマイクロカテーテルを病変まで誘導する必要があるが、その血管構築と塞栓物質によりガイドワイヤー誘導型または血流誘導型を選択する。ガイドワイヤー誘導型は選択性に優れるが、やや到達性に劣る場合がある。血流誘導型は細く柔軟なため到達性に優れ、血流の多い流入動脈では病変まで容易に到達可能であり、液体塞栓物質による塞栓術では好まれる傾向があるが、血管の選択性に劣り、使用可能な塞栓物質に制限がある。いずれにせよ、通常の脳血管内治療に比べより遠位にマイクロカテーテルを誘導することが多く、血管穿孔、解離、損傷、攣縮、抜去困難などに注意を要する。

4.1 Onyx

4.1.1 併用機器

DMSO に適合するマイクロカテーテルを使用する。

4.1.2 手技

- 原則として、患者 1 日あたりの DMSO 総曝露量 (Onyx 溶液中の DMSO を含む) が 4.5 mL を超えないように使用する。
- Onyx 溶液が非標的血管内に一部析出することがあるので、Onyx 溶液の注入が完了した後、3 秒以上経ってからカテーテルを抜去すること。
- Onyx 溶液を必要な時間継続して攪拌しないと、タンタルの懸濁が不十分となり、その結果、注入時に X 線透視下で十分な視認性が得られない場がある。Onyx 溶液は攪拌後直ちに注入すること。Onyx 溶液の注入が遅れると、シリンジ内でタンタルが沈殿し、Onyx 溶液を注入しているときの視認性が不良となる可能性がある。
- 塞栓のためのマイクロカテーテルのルーア一部が、生理食塩液や血液、又は造影剤と接触すると Onyx 溶液が早く析出してしまうことがある。Onyx 溶液が予期せず固まってしまう、カテーテルの閉塞によりカテーテルが破裂することがあるので、注意して取り扱うこと。
- Onyx 溶液の注入中に 2 分間以上中断しないこと。カテーテル先端で Onyx 溶液の析出が起これば、カテーテルが閉塞する原因となる。カテーテルの閉塞を取り除こうとして過剰な圧を加えると、カテーテルが破裂する場合がある。
- 接着性はないがカテーテル先端付近での逆流が強いと抜去困難となることもある[18]。

4.2 ヒストアクリル

4.2.1 併用機器

適合するマイクロカテーテルを使用する。

4.2.2 手技[7]

- カテーテル内に NBCA を充填する際、NBCA のアニオン重合を回避する目的で、カテーテル内にブドウ糖溶液を注入する。ガイディングカテーテルとマイクロカテーテルの間の隙間にブドウ糖溶液を還流することで、血液と NBCA の接触を低減し重合時間を延長させる工夫が知られている。
- 過剰注入を避け、NBCA 投与量を最適化する目的で、マイクロカテーテルを病変近傍まで勧め、病変への超選択的注入が推奨される。
- コイルなどの他の塞栓物質との併用や、バルーンカテーテル使用やカテーテル楔入、血圧低下による意図的な血流調節を行うこともある。
- NBCA は X 線透視下での視認性が不良なため、注入時にリピオドールなどの造影物質と混合して使用する。NBCA とリピオドールの混合比を変えることにより、重合時間を調節することが可能である。NBCA の割合が多いほど重合時間が短くなり静脈への逸脱の

可能性が低くなるが、近位血管閉塞とカテーテル接着の可能性が高くなり視認性が悪くなる。また、NBCA の割合が減ると重合時間が長くなりカテーテルの接着の危険性が減り病変を閉塞できる可能性が高くなるが、静脈への逸脱の可能性が高くなる。病変や使用目的に応じて濃度を調節する。

- ・ 注入時のモニタリング画像として、X 線透視のほか、DSA 撮影やロードマップ画像の有用性が報告されており、投与した NBCA を確実に視認するために高精度 X 線装置を用いる。
- ・ 注入方法としては、カテーテル先端から溢流（逆流）しないように緩徐に注入する方法（continuous column 法）と、5%糖液で満たしたマイクロカテーテル内にカテーテルの死腔以下の量の NBCA を充填し、5%糖液の注射器で押し出す sandwich technique が行われている。現在は前者が主流となっているが、両者の利点と欠点を理解した上で適切な方法で塞栓目的を達する。
- ・ 注入終了後は、カテーテルが血管壁に接着することを防ぐため、速やかに注入カテーテルを抜去する[18]。使用済みのカテーテルは内腔にも NBCA が付着しており、カテーテルの再利用は予期せぬ塞栓の危険があるため再利用しない。
- ・ 塞栓後の造影で、塞栓区間や親血管の開存性を確認する。
- ・ NBCA はゼラチン粒子や金属コイルと比べ、塞栓効果が即効的かつ持続的であるため、目的以上の区間に塞栓が生じないように留意する。

5. 本邦の現状

5.1 Onyx の国内臨床試験、市販後の状況

Onyx の bAVM の摘出手術前の血管塞栓術の承認のための国内臨床試験は行われていない（1.1 参照）。dAVF の血管塞栓術については、医師主導の国内臨床試験の結果が行われた。初発または治療抵抗性で経静脈的塞栓術の適用が困難な dAVF を対象とし 27 例が登録された。主要有効性評価項目「手技 6 ヶ月後の血管造影による dAVF の治癒的閉塞（完全閉塞またはほぼ完全閉塞）の割合」は、85.2%(23/27)（95% CI 66.3-95.8%）であり、事前に設定した閾値 60%を超えたことから、Onyx による dAVF 治療の有効性が示唆された。安全性の主要評価項目とした手技 30 日後までの死亡、手技 30 日後までの重篤な出血性合併症の発生はなく、手技 30 日後までの脳卒中が 27 例中 4 例(14.8%)に発現した。重篤な有害事象は 6 例(22.2%)に 10 件発現した（てんかん 2 件、dAVF、脳出血、出血性脳梗塞、誤嚥性肺炎、肺炎、肺塞栓症、深部静脈血栓症、低血圧各 1 件）。これらのうち、低血圧については本品との因果関係が否定できない、dAVF とてんかんについては手技との因果関係が否定できないとされたが、その他の事象はいずれも因果関係が否定できるものであった。不具合は 3 例に 3 件発現した。カテーテル断裂、カテーテル内での ONYX の凝固、バルーンカテーテル抜去困難が各 1 件で、カテーテル断裂、バルーンカテーテル抜去困難は体内遺残となった。この結果を基に 2018 年 4 月に経静脈的塞栓術等では十分に治療目的を達成することが困難な dAVF への適応の拡大が承認され、2018 年 9 月に保険償還が開始された。

Onyx の bAVM に対する導入時、承認条件に「再審査期間中は本品使用症例全例につき登録の上、塞栓後 2 年のフォローアップを行うこと。」とされた。そのため当局の指導の下に製造販売企業（ev3 から Covidien を経て Medtronic）は関連学会と協力して、実施医の研修および使用成績の検証を行った。224 例が登録され、それぞれ 24 カ月観察された。適応外である dAVF に使用した 2 例を除外した、主要有効性評価である AVM の 50%以上の AVM 容積減少達成率は 71.6%（159/222）であった。安全性の解析対象は dAVF 2 例を含む 224 例を対象とした。観察期間中に発生した Onyx との因果関係が否定できない重篤な不具合及び有害事象発生率は 12.9%（29/224）、61 件であった。重篤な不具合の内訳はカテーテル抜去困

難が 8 件、Onyx によるカテーテル閉塞 3 件、カテーテル破裂・破断 3 件であった。最も事象数の多いカテーテル抜去困難は、Spetzler-Martin Grade IV、V での発生率が 15.9%に対し、Spetzler-Martin Grade I~III では 5.6%であった。Grade の高い、いわゆる複雑な AVM の治療において、カテーテル抜去困難発生率が高かった。重篤な有害事象として死亡 6 例、頭蓋内出血 8 例、脳梗塞 7 例が報告され、死亡のうち 3 例は、Onyx との因果関係が否定できないものであった。なお、dAVF に対する血管塞栓術の市販後初期 300 例の有効性と安全性を確認する登録研究が日本脳神経血管内治療学会により実施されている。

5.2 ヒストアクリルの現状

ヒストアクリルは、以前から血管塞栓物質として広く使用されている。国内においてもヒストアクリル (NBCA) に関するガイドラインが発出されている[7]。

2005 年から 2009 年に行われた多施設共同後ろ向き観察研究に基づいた JR-NET1, 2 データベースから、脳動静脈奇形に対する血管内塞栓術の実行可能性、安全性および転帰を評価することを目的とし、987 件の塞栓術について検討した。治療内容の内訳は、手術前の塞栓術 453 件(45.9%)、手術的照射前の塞栓術 228 件(23.1%)、緩和目的の塞栓術 138 件(14.0%)、根治的塞栓術 101 件(10.2%)、その他 10 件(1.0%)であった。57 件(5.8%)は治療方法が未記載であった。使用した塞栓材料は、NBCA 単独使用または NBCA+他材料併用が 732 件(74.2%)を占めた。主要評価項目である術後 30 日の modified Rankin Scale (mRS) score 0-2 は 790 例(80.1%)で得られた。NBCA 以外の塞栓物質を含めた全症例における処置の技術的成功率が 98.8%と良好な成績が示された[19]。さらに、2010 年から 2014 年の症例が登録された JR-NET3 データベースにおいては、bAVM に対し 780 症例で 1042 回の塞栓術が解析された。術前塞栓が 638 回 (61.2%)、放射線照射前の測線が 160 回(15.4%)、標的塞栓術が 144 回(13.8%)、根治的塞栓術が 87 回(8.3%)であった。塞栓物質は NBCA が 627 回(60.2%)、Onyx432 回(41.5%)、コイル 165 回(15.8%)となっている。本研究では、全塞栓術の技術的成功率は 98.2%で、術後 30 日では 71.3%で良好な成績(mRS 0-2)が得られた[20]。

前述の JR-NET3 データベースからは、dAVF に対し 2121 回の塞栓術が解析された。818 回(44%)が経動脈的塞栓術のみで行われ、うち 527 回(61%)で NBCA が使用された。単変量解析により、NBCA の使用は合併症との関連は認められなかった。NBCA 以外の塞栓物質を含めた全症例における処置の技術的成功率が 98.0%と良好な成績が示され、合併症は 7.7%で認めた[21]。

同様に、JR-NET1 と JR-NET2 データベースから、2005 年から 2009 年に行われた脊髄血管病変 201 例が解析された。症例の内訳は、脊髄硬膜動静脈瘻(SDAVF)98 例、脊髄傍動静脈瘻(SPAVF)43 例、脊髄内動静脈奇形(SIAVM)23 例であった。主要評価項目である 30 日後の良好な結果(mRS 0-2)は、SDAVF63.3%、SPAVF60.5%、SIAVM52.2%で得られた。この主要評価項目は、多変量解析では術前の mRS 0-2 および術後の神経学的改善と関連があった[22]。JR-NET2 および 3 データベースからは、SDAVF に対する 172 例が解析された。79.1%で根治的治療が企図され、NBCA が主要な塞栓物質であった。全症例において、主要評価項目である 30 日後の良好な結果(mRS 0-2)は 60.5%で得られた。この主要評価項目は、単変量解析において術前の mRS 0-2 と関連を認めた。また多変量解析において、シャントの完全閉塞のみが術後の神経学的改善と関連があった[23]。

頭蓋内腫瘍に対する塞栓術 1,018 例が JR-NET2 データベースから解析された。全症例において、主要評価項目である 30 日後の良好な結果(mRS 0-2)は 91.3%であった。合併症は 1.48%で認め、多変量解析において、髄膜腫以外に対する塞栓術が合併症と関連した[24]。さらに、頭蓋内腫瘍塞栓術を行った 1,545 例が JR-NET3 データベースから解析された。液体塞栓物質 (NBCA が主要な塞栓物質と考えられる) は 627 例(40.6%)で使用された。全症例において、主要評価項目である 30 日後の良好な結果(mRS 0-2)は 89.5%であった。合併症は 3.7%

で認め、多変量解析において、外頸動脈以外の標的血管の塞栓と液体塞栓物質の使用が関連した[25]。

謝辞：本指針の策定作業にあたっては、石井 暁先生（京都大学脳神経外科）、大石英則先生（順天堂大学脳神経外科）、松丸祐司先生（筑波大学脳神経外科・脳卒中予防治療学）の3人から医学専門家としての意見をいただいた。

文献

1. Loh Y, Duckwiler GR. A prospective, multicenter, randomized trial of the onyx liquid embolic system and n-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations. Clinical article. *J Neurosurg* 113:733-41, 2010
2. Durst CR, Starke RM, Gaughen J, and Evans AJ. A method for complete angiographic obliteration of a brain arteriovenous malformation in a single session through a single pedicle. *J Clin Neurosci* 22:391-5, 2015
3. Saatci I, Geyik S, Yavuz K, and Cekirge HS. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal onyx injection technique: Long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment course. *J Neurosurg* 115:78-88, 2011
4. Cognard C, Januel AC, Silva NA, Jr., and Tall P. Endovascular treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas with cortical venous drainage: New management using onyx. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:235-41, 2008
5. Nogueira RG, Dabus G, Rabinov JD, Eskey CJ, Ogilvy CS, Hirsch JA, and Pryor JC. Preliminary experience with onyx embolization for the treatment of intracranial dural arteriovenous fistulas. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:91-7, 2008
6. Sadeh-Gonike U, Magand N, Armoiry X, Riva R, Labeyrie PE, Lamy B, Lukaszewicz AC, Lehot JJ, Turjman F, and Gory B. Transarterial onyx embolization of intracranial dural fistulas: A prospective cohort, systematic review, and meta-analysis. *Neurosurgery* 82:854-63, 2018
7. 日本 IVR 学会. 血管塞栓術に用いる nBCA のガイドライン 2012, 2012
8. Debrun G, Vinuela F, Fox A, and Drake CG. Embolization of cerebral arteriovenous malformations with bucrylate. *J Neurosurg* 56:615-27, 1982
9. Li TL, Fang B, He XY, Duan CZ, Wang QJ, Zhao QP, and Huan QY. Complication analysis of 469 brain arteriovenous malformations treated with n-butyl cyanoacrylate. *Interv Neuroradiol* 11:141-8, 2005
10. Yu SC, Chan MS, Lam JM, Tam PH, and Poon WS. Complete obliteration of intracranial arteriovenous malformation with endovascular cyanoacrylate embolization: Initial success and rate of permanent cure. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:1139-43, 2004
11. Ardelit A, Deveikis J, Harrigan M. *Handbook of cerebrovascular disease and neurointerventional technique Secondary Handbook of cerebrovascular disease and neurointerventional technique*. New York: Springer; 2013

12. Nelson PK, Russell SM, Woo HH, Alastrá AJ, and Vidovich DV. Use of a wedged microcatheter for curative transarterial embolization of complex intracranial dural arteriovenous fistulas: Indications, endovascular technique, and outcome in 21 patients. *J Neurosurg* 98:498-506, 2003
13. Meisel HJ, Lasjaunias P, Brock M. Modern management of spinal and spinal cord vascular lesions. *Minim Invasive Neurosurg* 38:138-45, 1995
14. Kim LJ, Albuquerque FC, Aziz-Sultan A, Spetzler RF, and McDougall CG. Low morbidity associated with use of n-butyl cyanoacrylate liquid adhesive for preoperative transarterial embolization of central nervous system tumors. *Neurosurgery* 59:98-104; discussion 98-, 2006
15. Vollherbst DF, Otto R, Hantz M, Ulfert C, Kauczor HU, Bendszus M, Sommer CM, and Möhlenbruch MA. Investigation of a new version of the liquid embolic agent phil with extra-low-viscosity in an endovascular embolization model. *AJNR Am J Neuroradiol* 39:1696-702, 2018
16. Vollherbst DF, Chapot R, Bendszus M, and Möhlenbruch MA. Glue, onyx, squid or phil? Liquid embolic agents for the embolization of cerebral arteriovenous malformations and dural arteriovenous fistulas. *Clin Neuroradiol* 32:25-38, 2022
17. Jafar JJ, Davis AJ, Berenstein A, Choi IS, and Kupersmith MJ. The effect of embolization with n-butyl cyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 78:60-9, 1993
18. Linfante I, Wakhloo AK. Brain aneurysms and arteriovenous malformations: Advancements and emerging treatments in endovascular embolization. *Stroke* 38:1411-7, 2007
19. Kondo R, Matsumoto Y, Endo H, Miyachi S, Ezura M, and Sakai N. Endovascular embolization of cerebral arteriovenous malformations: Results of the japanese registry of neuroendovascular therapy (jr-net) 1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54 Suppl 2:54-62, 2014
20. Sato K, Matsumoto Y, Tominaga T, Satow T, Iihara K, and Sakai N. Complications of endovascular treatments for brain arteriovenous malformations: A nationwide surveillance. *AJNR Am J Neuroradiol* 41:669-75, 2020
21. Hiramatsu M, Sugiu K, Hishikawa T, Nishihiro S, Kidani N, Takahashi Y, Murai S, Date I, Kuwayama N, Satow T, Iihara K, and Sakai N. Results of 1940 embolizations for dural arteriovenous fistulas: Japanese registry of neuroendovascular therapy (jr-net3). *J Neurosurg*.<http://dx.doi.org/10.3171/2019.4.Jns183458>:1-8, 2019
22. Tsuruta W, Matsumaru Y, Miyachi S, and Sakai N. Endovascular treatment of spinal vascular lesion in japan: Japanese registry of neuroendovascular therapy (jr-net) and jr-net2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54:72-8, 2014
23. Tsuruta W, Matsumaru Y, Iihara K, Satow T, Sakai N, Katsumata M, Hosoo H, Sato M, Ito Y, Marushima A, Hayakawa M, Ishikawa E, and Matsumura A. Clinical characteristics and endovascular treatment for spinal dural arteriovenous fistula in japan: Japanese registry of neuroendovascular therapy 2 and 3. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 59:492-7, 2019
24. Hishikawa T, Sugiu K, Hiramatsu M, Haruma J, Tokunaga K, Date I, and

- Sakai N. Nationwide survey of the nature and risk factors of complications in embolization of meningiomas and other intracranial tumors: Japanese registry of neuroendovascular therapy 2 (jr-net2). *Neuroradiology* 56:139-44, 2014
25. Sugiu K, Hishikawa T, Murai S, Takahashi Y, Kidani N, Nishihiro S, Hiramatsu M, Date I, Satow T, Iihara K, and Sakai N. Treatment outcome of intracranial tumor embolization in japan: Japanese registry of neuroendovascular therapy 3 (jr-net3). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 59:41-7, 2019

利益相反一覧

対象期間 過去3年間 (2019-2021年)

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫
清末 一路	/	/	A	A	/	/	/	A	/	/	/	/
坂井 信幸	/	/	/	B	/	A	/	/	/	/	/	/
佐藤 徹	/	/	/	/	/	A	/	/	/	/	/	/
中瀬 裕之	/	/	/	/	/	/	A	/	/	/	/	/
東 登志夫	/	/	/	B	/	/	/	/	/	/	/	/
藤中 俊之	/	/	/	B	/	/	/	/	/	/	/	/
三村 秀文	/	/	/	/	/	/	A	/	/	/	/	/
宮地 茂	/	/	/	B	/	/	/	/	/	/	/	/

申告者

- ① 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職
申告基準：単一の企業・団体からの年間報酬額
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上
- ② 株の保有
申告基準：単一の企業についての1年間の株による利益（配当、売却益の総和）
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上、D:当該全株式の5%以上を所有
- ③ 企業や営利を目的とした団体からの特許権使用料
申告基準：1件あたりの年間の特許権使用料
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上
- ④ 企業や営利を目的とした団体から、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）
申告基準：単一の企業・団体からの年間の日当（講演料など）
A:50 万円以上、B:100 万円以上、C:200 万円以上
- ⑤ 企業や営利を目的とした団体が原稿やパンフレット執筆に対して支払った原稿料
申告基準：単一の企業・団体からの年間の原稿料
A:50 万円以上、B:100 万円以上、C:200 万円以上
- ⑥ 企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費
申告基準：単一の企業・団体から、医学系研究（①共同研究、①受託研究、③治験、④その他）に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実施に割り当てられた総額
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上
- ⑦ 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学寄付金（奨励寄付金）
申告基準：単一の企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る奨学寄付金（奨励寄付金）で実際に割り当てられた総額
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上
- ⑧ 企業や営利を目的とした団体からの寄付による大学の寄付講座の代表者である場合
申告基準：実質的に使途を決定し得る寄付金で実際に割り当てられた総額が一企業当たり年間100万円以上
A:あり、B:なし
- ⑨ その他の報酬（研究とは直接関係しない旅行、贈答品など）
申告基準：単一の企業・団体からの年間の報酬額
A:5万円以上、B:20 万円以上、C:50 万円以上

申告者の配偶者・一親等以内の親族、あるいは収入・財産を共有する者

- ⑩ 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職
申告基準：単一の企業・団体からの年間の報酬額
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上
- ⑪ 株の保有
申告基準：単一の企業についての1年間の株による利益（配当、売却益の総和）
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上、D:当該全株式の5%以上を所有
- ⑫ 企業や営利を目的とした団体からの特許権使用料
申告基準：1件あたりの年間の特許権使用料
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上