

令和元年5月20日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19806

研究課題名(和文) 肺動静脈奇形に対する根治治療：ハイドロコイルによる再開通しない塞栓術の確立

研究課題名(英文) Hydrogel-coated coils in embolization of pulmonary arteriovenous malformations to prevent recanalization

研究代表者

下平 政史 (Shimohira, Masashi)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：60597821

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：肺動静脈奇形に対するコイル塞栓術は、第一選択の治療法として広く施行されている。しかし、塞栓術後に留置したコイルの部分に血流が再発する“再開通”が大きな問題点であった。本研究では、血栓形成に依存せずに血管を閉塞可能なハイドロコイルを用いた塞栓術の有用性を検討した。37患者の57病変の肺動静脈奇形に対してハイドロコイルを用いた塞栓術を施行し、57病変のうち56病変においてハイドロコイルの留置に成功した。平均経過観察期間19ヶ月(2-47ヶ月)にて、いずれの病変においても再開通は認められず、肺動静脈奇形に対するハイドロコイルを用いた塞栓術は再開通の防止に有用であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺動静脈奇形は、肺動脈と肺静脈の異常な右左短絡である。慢性低酸素血症により、労作性呼吸困難やチアノーゼなどの症状のほか、静脈血内の血栓や細菌が、肺の毛細血管にトラップされず左心系に流れ、脳梗塞や脳膿瘍という重篤な中枢神経系合併症を引き起こす。このため、無症候性であっても治療適応となり、コイル塞栓術が現在第一選択の治療法であるが術後の再開通が大きな問題点であった。本研究ではハイドロコイルを使用することにより術後の再開通率を減少させることを明らかにした。これにより肺動静脈奇形を有する患者は再治療を受ける必要がなくなり、患者の負担軽減および医療経済に貢献できる結果と考える。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) are abnormal fistulas that appear between the pulmonary arteries and veins that bypass the normal capillaries. Coil embolization is widely performed for PAVMs; however, recanalization of PAVM can be a problem after embolization. To prevent recanalization, the feeding artery of a PAVM should be embolized tightly. The purpose of this study was to evaluate the usefulness of hydrogel-coated coils in preventing recanalization after coil embolization of PAVMs. Thirty-seven consecutive patients with 57 untreated PAVMs underwent coil embolization with hydrogel-coated coils. In 56 of 57 PAVMs, embolization was successfully performed with hydrogel-coated coils. There was no recanalization with a mean follow-up period of 19 months in 56 PAVMs embolized with hydrogel-coated coils. There were no major complications. Hydrogel-coated coils may be useful for preventing recanalization after the embolization of PAVMs.

研究分野：放射線医学

キーワード：ハイドロコイル 肺動静脈奇形 塞栓術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺動静脈奇形は、肺動脈と肺静脈の異常な右左短絡であり、HHT (hereditary hemorrhagic telangiectasia、または Rendu-Osler-Weber 病) に伴う疾患として知られる。肺動静脈奇形を有する患者の 30-40% は HHT 関連であり、逆に HHT 患者の 30% が肺動静脈奇形を有すると言われている。肺動静脈奇形を有する患者には、右左短絡に伴う慢性低酸素血症により、労作性呼吸困難やチアノーゼなどの症状が生じる。さらに右左短絡のため、静脈血内の血栓や細菌が、肺の毛細血管にトラップされず左心系に流れ、脳梗塞や脳膿瘍という重篤な中枢神経系合併症を引き起こす。このため、無症候性であっても治療適応となる。本疾患に対する治療方法は、外科的治療と塞栓術が挙げられるが、近年は低侵襲で肺機能を温存しやすいという利点により、コイル塞栓術が第一選択の治療法と考えられている。しかし、大きな問題点として、留置したコイル部分に血流が再開通することが知られている。コイル塞栓術後にも関わらず、再開通が生じたために脳梗塞を来した報告もあり、再開通を正確に診断し治療することは非常に重要である。この再開通診断は、従来は CT にて異常短絡の排出路である肺静脈が収縮しているかどうかを調べることで、再開通の有無を診断していた。しかし、これは血流を直接評価しているわけではなく、血流低下後に生じうる間接的所見であり、正確さに欠けていた。近年、再開通診断の新たな方法として、造影剤の流れを経時的に描出可能な time-resolved magnetic resonance angiography (TR-MRA) を撮像することで、再開通を正確に診断することが可能となった。しかし、新たな問題点として、正確に再開通診断を行うと、過去の報告よりも高い率で再開通していることが明らかとなった。

2. 研究の目的

これをふまえ、私たちは再開通が生じない塞栓方法を開発する必要があると考えた。従来のコイル塞栓では、血流はコイルとコイルに付着する血栓により塞栓されており、通常閉塞部の大部分は血栓で占められている。再開通の原因は、肺動脈の伸縮により生じる血管壁とコイルの間のスペースに、血流が流れこむことにより生じる血栓の溶解である。これを防止するためには、塞栓部分の密なコイル充填が重要と言われており、不十分なコイル充填は再開通の原因となる。さらに、再開通が生じる原因として、肺動脈は体動脈に比し伸縮性に富むことや、線溶系が亢進していることも関与しているのではないかと推測される。これらの要因により、肺動脈は体動脈より再開通が生じやすい血管と考えられ、再開通を防止するためには、体動脈を塞栓するときよりも、さらに密なコイル充填が必要と思われる。ここで、私たちが着目したのが、ハイドロコイルである。このコイルは、コイル周囲にハイドロゲルポリマーがコーティングされており、血液に触れるとこのハイドロゲルポリマーが水分を吸収し膨潤することで、体積が増大するという特徴を有する。このため、従来のコイルよりも血栓形成に依存する割合が低く、ほとんどコイルとハイドロゲルポリマーのみで血管内腔を充填し、塞栓することができると考えられる。つまりハイドロコイルで塞栓した部分には、溶解しうる血栓が少なく密なコイル充填が可能となり、再開通が少ないと推測される。本研究では、肺動静脈奇形に対するコイル塞栓術後の再開通防止において、ハイドロコイルの有用性を検討した。

3. 研究の方法

ハイドロコイルを用いたコイル塞栓術は、37 患者 57 病変の肺動静脈奇形に対して施行された。患者の平均年齢は 49 歳 (9-83 歳)、男性 7 名、女性 30 名。流入動脈のサイズは平均 3.7mm (1.5-6.1 mm)、拡張部分のサイズは平均 9.3mm (2.6-36.6 mm) であった。(図 1)

塞栓術のプロトコールは下記のとおりである。

- ・超音波ガイド下に一侧の大腿静脈を穿刺し、肺動脈にアプローチする。
- ・血栓形成防止のため、ヘパリンを使用し、術中はACT200以上に保つ。術中は、右左短絡を介した肺静脈側への血栓の飛散防止を目的に、バルーンカーテンを使用し、肺動静脈奇形の流入動脈を血流遮断した状態で手技を行う。
- ・塞栓部は、肺動静脈奇形の短絡血管および流入動脈とする。短絡血管は拡張していることが多いため、この部分は通常のコイルにてフレームができるまで塞栓する。その後、流入動脈を末梢側よりハイドロコイルをなるべく密に留置する。さらに流入動脈を通常のコイルにて血流停止が得られるまで塞栓する。

塞栓術の手技的成功率、合併症率、術後の再開通率を評価した。再開通率は、経過観察のTR-MRAもしくは肺動脈造影を評価し検討した。この再開通は、TR-MRAもしくは肺動脈造影の肺動脈相にて肺動静脈奇形の短絡血管および排出路である肺静脈が描出された場合、と定義した。

図1 患者および肺動静脈奇形の詳細

患者(n=37)	男性/女性	7/30
	年齢#	49 (9-83)
肺動静脈奇形 (n=57)	タイプ	
	シンプル/コンプレックス	50/7
	病変の場所	
	右上葉/右中葉/右下葉/左上葉/左下葉	4/14/19/9/11
	サイズ*	
	流入動脈 (mm)**	3.7 (1.5-6.8)
	拡張部分 (mm)	9.3 (2.6-36.6)
	フォロー期間 (月)#	19 (2-47)

平均値 *中央値 **コンプレックスタイプの場合は最大の流入動脈を計測

4. 研究成果

57病変のうち56病変でハイドロコイルの留置が成功し、手技的成功率は98%であった。1病変でのみ、ハイドロコイルの留置が不成功であった。この病変の流入動脈のサイズは2mmと小さく、この時点で使用可能なハイドロコイルの最小サイズは3mmであったためと考えられる。現在では、2mmのハイドロコイルが使用可能となっており、小さな病変でも塞栓可能と考えられる。しかし術中にコイルのキックバックがしばしば経験された。これはハイドロコイルが従来のコイルに比しやや硬いためと考えられるが、マイクロカテーテルのバックアップを強固にすることで、解決できると思われた。術後に軽度の胸痛が18%で認められたが、脳梗塞や出血などの重篤な合併症は生じなかった。軽度の胸痛は従来のコイルで施行する塞栓術でも生じうるため、ハイドロコイルの使用は従来のコイルと同様に安全であると考えられる。

ハイドロコイルの留置が成功した56病変において、平均経過観察期間19ヶ月(2~47ヶ月)で、いずれの病変にも再開通は認められなかった。つまり、本研究における再開通率は0%であった。使用したコイルの内訳は下記である。ハイドロコイルとベアコイルとファイバーコイル:47病変、ハイドロコイルとベアコイル:5病変、ハイドロコイルとファイバーコイル:3病変、ハイドロコイルのみ:1病変。また、使用したハイドロコイルの詳細は下記のとおりである。使用本数:中央値4、全長:中央値60cm、体積:342mm³。詳細は図2に示す。

図2 使用したコイルの内訳

数	全体	13 (4-49)
	ベアコイル	4 (0-25)
	ファイバーコイル	5 (0-30)
	ハイドロコイル	4 (1-17)
長さ (cm)	全体	168 (0-947)
	ベアコイル	85 (0-835)
	ファイバーコイル	13.5 (0-181)
	ハイドロコイル	60 (4-239)
体積 (mm ³)	全体	462 (0-1997)
	ベアコイル	86 (0-1352)
	ファイバーコイル	12 (0-187)
	ハイドロコイル*	342 (23-1400)

いずれも中央値 *ハイドロコイルは完全に膨潤したと仮定

この体積は同長の従来のコイルの体積よりも著明に大きく、塞栓した血管を充填させるには十分と思われる。よって、ハイドロコイルで塞栓した部分については、血栓はほとんどなく、コイルとハイドロゲルポリマーで血管を閉塞できていると考えられ、この結果、本研究においてハイドロコイルで塞栓した56病変にて再開通は生じなかったものと考察する。以上より、ハイドロコイルは肺動静脈奇形に対するコイル塞栓術において、再開通防止に有用と考えられる。一方、AMPLATZER Vascular Plugは、自己拡張型メッシュ構造のナイチノール製塞栓物質であり、塞栓術後の再発率はコイル塞栓術よりも低いという報告がある。しかしながら、再発例の報告もあり、完全に再発を防止できる塞栓物質とは断定できない。さらに、留置には4Fr以上のカテーテルを流入動脈に挿入する必要があり、流入動脈が細く、蛇行している場合は、留置が困難な場合も考えられる。これに対して、本邦では未承認であるが、欧米では、ナイチノール製のプラグにPTFE(polytetrafluoroethylene)がコーティングされたMVP Micro Vascular Plugが使用可能である。PTFEでコーティングしてあるため、ハイドロコイルと同様に、血栓形成に依存しない塞栓術が可能であり、再発しない塞栓術に有用である可能性がある。この新たな塞栓物質とハイドコイルの比較は、今後の検討課題と考える。さらに、一度再開通が生じた肺動静脈奇形に対する再塞栓術の成績は、初回の塞栓術よりも悪いという報告がある。再発した血流が少量であれば、臨床的に問題にならないという考え方もあるが、再発した血流は血

栓の中を通過しているため、未治療の肺動静脈奇形の血流よりも脳梗塞のリスクが高いという意見もあり、再塞栓術の成績向上についても引き続き検討していきたい。また、本研究において私たちが使用した TR-MRA は、造影剤を静脈注射する検査である。造影剤にはアレルギーや腎機能障害が発生するリスクがあり、本疾患の本態は、肺動脈と肺静脈の右左短絡である。再開通が生じている場合、造影剤を静脈注射する際に空気が静脈内に混入すると、この右左短絡を介して左心系に流れ、脳梗塞を起こす可能性がある。このため、造影剤を使用しない正確な再開通診断の確立も、今後の重要な課題と考える。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. Shimohira M, Kawai T, Hashizume T, Muto M, Kitase M, Shibamoto Y. Usefulness of Hydrogel-Coated Coils in Embolization of Pulmonary Arteriovenous Malformations. Cardiovasc Intervent Radiol. 2018 Jun;41(6):848-855. doi: 10.1007/s00270-018-1876-5. (査読あり)

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 下平政史、「Use of HydroCoil for embolization of pulmonary arteriovenous malformation to prevent recanalization」CIRSE 2014, 2014.9.13-17, グラスゴー、イギリス
2. 下平政史、「肺動静脈瘻に対するコイル塞栓術における AZUR の初期経験」第 43 回日本 IVR 学会総会、2014.6.5-7、奈良

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者 なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。