

平成 30 年 6 月 2 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20165

研究課題名(和文) カニクイザルを用いた危機的産科出血に対する動脈塞栓術の基礎的研究

研究課題名(英文) Artery embolization using n-butyl cyanoacrylate in cynomolgus monkeys

研究代表者

五十嵐 豪 (Igarashi, Suguru)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師

研究者番号：00386955

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：産科危機的出血に施行する、液体塞栓物質であるNBCA(n-butyl cyanoacrylate)を用いた経カテーテル的動脈塞栓術の安全性を検証した。メスの4歳2頭に、NBCAを用いて両側の内腸骨動脈から子宮動脈を塞栓、経時的な造影CT検査で子宮血流の変化を観察し、摘出した子宮と血管を評価した。2頭ともに塞栓後1か月で動脈相での造影効果を認めた。また、塞栓後1か月で摘出した内腸骨動脈と子宮動脈、子宮の組織学的検査では、子宮動脈内にNBCAとともに再疎通の像を認めた。さらに、子宮には明らかな壊死像は認めなかった。NBCAによる子宮動脈塞栓術は塞栓後も血流が確保され、安全であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The safety of transcatheter arterial embolization using NBCA (n-butyl cyanoacrylate), a liquid embolic substance, to be performed on obstetric crisis bleeding was examined. Uterine artery was embolized from the internal iliac arteries on both sides using NBCA for female 4 years old and 2 females, and change in uterine blood flow was observed by contrast CT examination over time. We also evaluated the uterus and blood vessels removed. Both of them showed contrast effect in the arterial phase at 1 month after embolization. In the histological examination of the internal iliac artery, uterine artery and uterus, which had been removed one month after embolization, an image of recanalization was observed with NBCA remaining in the uterine artery. Furthermore, there was no obvious necrotic image in the uterus. Uterine arterial embolization by NBCA suggested that blood flow was secured and it was safe even after embolization.

研究分野：産科危機的出血

キーワード：産科危機的出血 NBCA

1. 研究開始当初の背景

産科危機的出血に対して、経カテーテル的動脈塞栓術(transcatheter arterial embolization: TAE)は良好な止血効果と子宮温存が可能である。我々の施設では、大量出血による血液凝固障害がある患者に対しても強力な塞栓効果を発揮する液体塞栓物質、NBCA(n-butyl cyanoacrylate)(商品名:ヒストアクリル®)の使用を当院倫理委員会承認のもと2004年から開始した。その後NBCAによる両側子宮動脈塞栓術を行った患者の月経が回復し、無事に次の妊娠と出産をしたことから妊孕性温存が可能であることを確認している(Igarashi et al. Fertility and Sterility 2011)。また、これまでNBCAを塞栓術に使用した44名の患者のうち、子宮が残っているほぼ全員の患者の月経が回復し、拳児を希望した6人が妊娠し5人が出産に至っている(Igarashi et al. PLOS ONE 2013)。しかし一方で、両側子宮動脈塞栓後に続発性無月経となった症例や子宮の壊死により摘出した症例をそれぞれ1例経験している。産科危機的出血に対するTAEの質を向上させるために、塞栓に選択する血管による卵巣機能への影響や子宮への組織学的変化や卵巣機能への影響についての基礎的研究は必要である。

2. 研究の目的

本研究はヒトに近い霊長類のカニクイザルを用いて、NBCAによる塞栓術は子宮動脈と内腸骨動脈のどちらが安全で適した(合併症を回避しうる)血管であるのか、また、子宮動脈あるいは内腸骨動脈塞栓による子宮の組織学的変化、卵巣機能への影響を解明することが目的である。

3. 研究の方法

本研究はカニクイザルを用いたNBCAによる動脈塞栓術によって

NBCAによる塞栓術は子宮動脈と内腸骨動脈のどちらが安全で適した(合併症を回避しうる)血管であるのかを解明する。

子宮動脈あるいは内腸骨動脈塞栓による卵巣機能への影響と子宮筋層の組織学的変化を解明する。

我々はこれまで危機的産科出血に対してNBCAによる動脈塞栓術を行い、その有用性についての臨床研究、基礎研究を行ってきた。本研究では臨床の現場において塞栓に使用される子宮動脈と内腸骨動脈に着目し、どちらが塞栓に適した血管かを、塞栓前後の女性ホルモン値による卵巣機能の変化と塞栓後の子宮の組織学的評価とにより解明する。

4. 研究成果

計4頭のカニクイザルを使用した。このサルの子宮動脈には個体差があったため、予定したサルの子宮動脈が細く、カテーテルでの動脈の選択が困難であった。計画を変更し両側の内腸骨動脈から子宮動脈を塞栓することで代用した。また、大腿動脈からのカテーテルのアプローチにより大腿動脈が傷ついた

ことが原因と思われる下肢血流不全により、最初の2頭は実験後数日で死亡した。このことから、大腿動脈からではなくカテーテルは頸動脈からのアプローチに変更し実験を継続し残りの2頭の実験は成功した。また、実験前後に採血検査を行ったが、検査を依頼した企業ではホルモンの値は感度以下となりこれらの個体での検査データは得ることができなかった。しかし、別の企業と相談し新たな個体を用いて信頼に足りうるデータが得られるか検証中である。

メスの4歳2頭に、NBCAを用いて両側の内腸骨動脈から子宮動脈を塞栓し、経時的な造影CT検査で子宮血流の変化を観察し、摘出した子宮と血管を評価した。

2頭ともに塞栓後1か月後の造影CT検査で動脈相での造影効果を認めた。また、塞栓後1か月で摘出した内腸骨動脈と子宮動脈、子宮の組織学的検査では、子宮動脈内にNBCAを確認するとともに血流の再疎通の像を認めた。さらに、子宮には明らかな壊死像は認めなかった。NBCAによる子宮動脈塞栓術は塞栓後も何らかの経路で子宮内の血流が確保され壊死は免れること、また、1年経過したころには塞栓された血管が再疎通し血流が発生することから、安全な使用が可能であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者は下線)

〔雑誌論文〕(計2件)

① 人の一生と医療との関わり合いを学ぶ早期臨床実習の導入: 五十嵐 豪、鈴木 直、川崎市医学会学会誌 34 巻.44-48 頁.2017 年 (査読なし)

②臨床各論: 使い方の実際: 早発閉経 五十嵐 豪、鈴木 直 臨床婦人科産科 71 巻 1 号 .90-93 頁 2017 年 DOI <https://doi.org/10.11477/m5.1409208937> (査読なし)

〔学会発表〕(計29件)

① 秦野薬剤師会: 更年期医療におけるエクオール 五十嵐 豪 2015 年

② マリアビタミン: 1 人で悩まないで・・・40代～50代の体の変化 五十嵐 豪 2015 年

③ 第67回日本産科婦人科学会 : カニクイザルを用いたNBCAによる両側内腸骨動脈塞栓術一産科出血に対する安全性の検証 五十嵐 豪、杉下 陽堂、鈴木 直 2015 年

④奈良県医会 女性ヘルスケア研修会 更年期医療と食品によるホルモンケアー大豆イソフラボン代謝物、エクオールの可能性ー 五十嵐 豪 2015 年

⑤ 厚木薬剤師会 学術講演会：更年期医療におけるエクオールー新しい大豆イソフラボン代謝物の可能性ー 五十嵐 豪 2015年

第11回 鈴木産婦セミナー : 週末早朝漢方勉強会の試み 五十嵐 豪 2015年

第129回 関東連合産科婦人科学会：NBCA (N-butyl cyanoacrylate) による子宮動脈塞栓術後に子宮壊死を起こした前置胎盤の2例 山中 弘之, 五十嵐 豪, 阿部 恭子, 澤田 紫乃, 秦 ひろか, 鈴木 季美枝, 名古 崇史, 中村 真, 水主川 純, 鈴木 直 2015年

第51回 周産期・新生児医学会学術集会 カニクイザルを用いた動脈塞栓術による子宮血流変化の検証 赤間 孝洋, 五十嵐 豪、鈴木 直 2015年

第39回 栄養代謝研究会 早発卵巣機能不全患者に対する頸動脈超音波検査の有用性の検討 五十嵐豪、今西博治、嶋田彩子、谷内麻子、鈴木直 2015年

渋谷でのイベント ホルモンケアトレーニング 五十嵐豪 2015年

横浜市助産師会 産科危機的出血への対応 五十嵐 豪 2015年

大塚製薬 社員向け女性からだ会議講演「Lady Go! 女性からだ会議@大塚 G」働く女性が味方につけたい、女性ホルモン 五十嵐 豪 2015年

第130回 関東連合産科婦人科学会 早発卵巣機能不全患者に対する頸動脈超音波検査の有用性の検討 今西 博治、五十嵐 豪、嶋田 彩子、谷内 麻子、鈴木 直 2015年

第30回 女性医学会 早発卵巣機能不全患者に対する頸動脈超音波検査の有用性の検討 五十嵐 豪、今西 博治、嶋田 彩子、谷内 麻子、鈴木 直 2015年

中央区産婦人科医学会学術講演会 更年期医療におけるエクオールー新しい大豆イソフラボン代謝物の可能性ー 五十嵐 豪 2015年

第1回 産科婦人科遺伝診療学会 当院における早発卵巣機能不全患者の染色体異常についての検討 五十嵐 豪、新橋 成直子、右田 王介、長谷川 潤一、石塚 文平、鈴木 直 2015年

マリアンナ医学会 早発卵巣不全患者

に対する頸動脈超音波検査の有用性の検討 五十嵐 豪 2016年

外来全体会 働く女性が味方につけたい女性ホルモン 五十嵐 豪 2016年

第68回 日本産科婦人科学会 早発卵巣機能不全患者における脂質異常症・動脈硬化症と骨粗鬆症についての検討 五十嵐 豪、今西博治、嶋田彩子、谷内麻子、鈴木直 2016年

第375回 四水会 日医大 当院における産科危機的出血に対するIVRのまとめ 中澤悠, 五十嵐豪, 赤間 孝洋, 高橋 由妃, 波多野 美穂, 鈴木 季美枝, 高江 正道, 水主川純, 中村真, 近藤 春裕, 長谷川 潤一, 鈴木直 2016年

②1 横須賀・三浦産婦人科医学会学術講演会 女性医学における漢方製剤の役割 五十嵐 豪 2016年

②2 第7回 神奈川県産科婦人科医学会初期臨床研修医サマーセミナー 女性医学における漢方の役割 五十嵐 豪 2016年

②3 第40回 日本産科婦人科栄養代謝研究会 FGRを伴う妊娠糖尿病・糖尿病合併妊娠へのインスリン療法の是非 五十嵐 豪、長谷川 潤一、鈴木 直 2016年

②4 15th world congress on menopause" Dyslipidemia, arteriosclerosis and osteoporosis in primary ovarian insufficiency" Suguru Igarashi, Hiroharu Imanishi, Asako Taniuchi, Nao Suzuki 2016年

②5 みなとみらいコミュニティクラブ ビューティー & ホルモンケアプロジェクト 五十嵐 豪 2016年

②6 助産師支援研修 女性ホルモンと出産 高齢妊娠と母乳育児 五十嵐 豪 2017年

②7 第34回 川崎市医師会プログラム 人の一生と医療との関わり合いを学ぶ早期臨床実習の導入 五十嵐 豪 2017年

②8 神奈川県庁職員向けセミナー いつまでも輝くための女性ホルモンケアと近年話題のイソフラボン 五十嵐 豪 2017年

②9 第41回 栄養代謝研究会 乳がん既往患者のエクオール含有食品摂取による更年期症状改善効果の検討 五十嵐豪 2017年

〔図書〕(計 2 件)

① 女性医学ガイドブック 思春期・性成熟期編 続発性無月経と高プロラクチン血症
五十嵐 豪他 金原出版 2016年 80-84

② 女性医療のすべて：早発卵巣不全 五十嵐 豪他 メディカルビュー社 2016年 76-77

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

神奈川県地方裁判所からの依頼で妊産婦死亡に関する民事訴訟の鑑定書を作成

6. 研究組織

(1)研究代表者

五十嵐 豪 (Igarashi Suguru)

聖マリアンナ医科大学 医学部 講師

研究者番号： 00386955

(2)研究協力者

〔主たる渡航先の主たる海外共同研究者〕

〔その他の研究協力者〕

荒井 保典 (Arai Yasunori)

聖マリアンナ医科大学 医学部 助教

橋本 一樹 (Kazuki Hashimoto)

聖マリアンナ医科大学 医学部 助教