

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10360

研究課題名（和文）炭酸ガス溶解生理食塩水を用いた血管造影用陰性造影剤の基礎研究

研究課題名（英文）Carbon dioxide dissolved in physiological saline: Application for contrast media

研究代表者

大田 信一（Ota, Shinichi）

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：30583637

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：炭酸溶解生理食塩水（以下、炭酸生食）は、血管モデルでの実験、およびウサギを用いた動物実験ともに陰性造影剤として血管造影検査に使用することが可能であった。ただし、現在、標準的な二酸化炭素ガスと比較すると、同量での血管造影での描出能は、劣っている結果となった。しかし、量を増やすことによって、その欠点は補えると考えられた。また、炭酸生食を注入する際、空気のコンタミネーションを起すリスクはなく、優れている点と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管造影検査時のヨード造影剤はアレルギーや腎機能異常の患者には使用できず、その場合は陰性造影剤である二酸化炭素を用いる。しかし、ガスを注入時の採取の煩わしさ、空気のコンタミネーションの心配がある。炭酸溶解生理食塩水（はシリンジに液体を吸引するため、空気のコンタミネーションの心配や採取の煩わしさも全くない。陰性造影剤としての造影能も量を多くすれば問題なく、十分に二酸化炭素の代用になり得ると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Carbon dioxide dissolved in physiological saline could be used as a negative contrast media for angiographic examinations both in vitro experiments using blood vessel models and in vivo experiments using rabbits. However, compared with the carbon dioxide gas, the angiographic imaging ability was inferior when the amounts of injection volume were same. It was speculated that this limitation could be compensated by increasing its amount. In addition, there was no risk of air contamination when injecting carbon dioxide dissolved in physiological saline, which was considered to be an excellent point.

研究分野：放射線医療学

キーワード：炭酸溶解生理食塩水 陰性造影剤 血管造影 炭酸ガス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

非イオン性ヨード造影剤は、造影 CT や血管造影で欠かすことのできないものであるが、アレルギー反応を主とした副作用を引き起こすことが知られており、喘息や副作用歴のある患者には、原則禁忌となっている。また腎機能低下している患者にも使用しにくい。そういった患者に対する血管造影検査では、炭酸ガスを用いて行うことが多い。しかし、炭酸ガスは、シリンジへの採取時に空気が混入するコンタミネーションのリスクがある。また採取の方法も不潔の発生源から清潔シリンジに採取するため、煩わしさがある。また注入において、ガスが腹側を流れるため、背側の血管が描出されないといった短所が存在する。

2. 研究の目的

炭酸ガスを使用した血管造影検査における欠点を克服するため、炭酸ガス溶解生理食塩水(以下、炭酸生食)を作成し、造影剤として使用できるかを検討した。

3. 研究の方法

実験 1: 血管モデルでの実験

造影剤の in vitro 評価として、血管モデル (ARENA, 株式会社ジャスト・メディカルコーポレーション) を用いた。使用する血管モデルは、3mm 径、5mm 径、8mm 径とし、細血管～大血管を評価できるようにした。

模擬血液として、3.5%グリセリン(グリセリン「ヨシダ」ヨシダ製薬)を用い、専用ポンプで拍動させた。

使用する造影剤は、1. 50%イオパミンロン 370 (バイエル薬品株式会社) 2. 炭酸ガス、3. 炭酸水である。それぞれの作成方法を次に示す。

1. 50%イオパミンロン 370; イオパミンロン 370 原液 5ml と生理食塩水 5ml を混和して作成。10ml シリンジを用いて注入。

2. 炭酸ガス; 炭酸ガス注入器「ガスター」(旭計器社製) にフィルターをセットし、3 包活線を装着した 20ml シリンジをフィルターに押し付けて、炭酸ガスを吸引する。20ml シリンジを用いて注入。

3. 炭酸生食; ソーダメーカー (ソーダストリーム ソース V3 ソーダストリーム 株式会社) を用いて作成。ソーダメーカーに付属のボトルに生理食塩水 (大塚製薬) を基準点まで注入し、ソーダメーカーにボトルをセット。ボタンを押して炭酸ガスを生理食塩水に噴射する。本体のランプ (3 段階) のうち 3 つ目が点灯するまで、噴射する。これにより、強炭酸 (6000ppm 程度) の炭酸生食が作成できる。ボトルを取り出して、20ml シリンジで、ゆっくりと炭酸水を吸引する。この吸引動作で、シリンジ内には少量の炭酸ガスが発生する。注入する際には、シリンジ先端を下向きにして、炭酸水が注入できるようにする。20ml シリンジを用いて注入。

血管モデルの端まで、4Fr カテーテル (セレコン PA カテーテル テルモ・クリニカルサプライ株式会社) を挿入して、専用ポンプを稼働。

1. 50%イオパミンロン 370 (バイエル薬品株式会社) 2. 炭酸ガス、3. 炭酸生食の順で、造影検査を行う。X 線造影検査は、東芝メディカルシステムズ株式会社 (現キャノンメディカル株式会社) Plessart 50 を用いて、デジタルサブトラクションして血管構築 (以後、DSA) する。陽性造影剤であるイオパミンロンと、陰性造影剤である炭酸ガス、炭酸水では、ウィンドウレベル、ウィンドウウィデウスは異なり、それぞれ最適条件で描出させる。

IVR 専門医 3 人が血管造影をランダムに 100 段階のリッカート尺度を用いて、血管造影能を評価した (0 が poor, 100 が excellent)。

実験 2: カテーテルやシリンジ内での炭酸ガス発泡

シリンジに炭酸生食を吸引するときどれほど炭酸ガスが発生するのかを 20ml シリンジと 5ml シリンジを用いて測定した。それぞれ 20 回行い、平均値を求めた。

また 20ml シリンジに 4Fr カテーテル 70cm を接続し、吸引していた炭酸生食を注入した後、カテーテル先端から何 ml の炭酸ガスが噴出するかを計測した (20 回平均)。次に 5ml シリンジに 2Fr マイクロカテーテルを 110cm を接続し、マイクロカテーテル先端から何 ml の炭酸ガスが噴出するかを計測した (20 回平均)。

実験 3: ウサギを用いた動物実験

対象はウサギ 10 羽。筋肉注射による全身麻酔後、右大腿動脈をカットダウンして、4Fr ショートシースを挿入、4Fr カテーテルから上部大動脈 (腹腔動脈レベル)、中部大動脈 (腎動脈レベル)、さらにシースより下部大動脈 (大動脈分岐部レベル) を炭酸生食 5ml、炭酸ガス 5ml を用いて、それぞれ 5 羽ずつ造影した。IVR 専門医 3 人が血管造影をランダムに 100 段階のリッカート尺度を用いて、血管造影能を評価し、炭酸生食と炭酸ガスを比較した。

4. 研究成果

実験 1: 血管モデルでの実験

1. 注入に関して:

炭酸ガスの注入は、カテーテル内の溶液がなくなると、一気に噴出するように出るため、注入の仕方に注意が必要となる。一方、炭酸生食の注入は、シリンジ内の発生した炭酸ガスを注入しないようにシリンジ先端を下向きにする必要はあるが、コントロールである造影剤注入と変わりなく、溶液を注入する抵抗であり、注入しやすかった。

2.造影に関して：

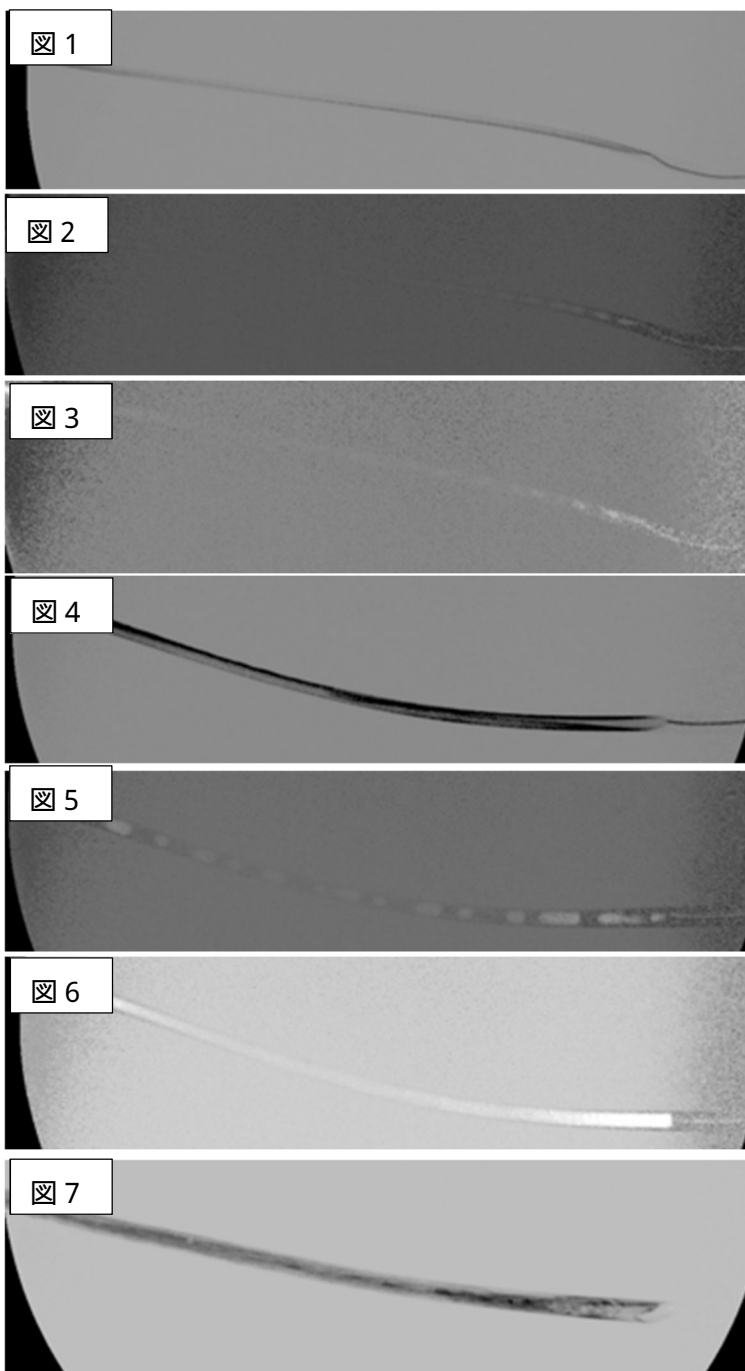
3mm 血管モデル：コントロールとなる造影剤では描出されるが（図1）、炭酸ガス（図2）、炭酸生食（図3）ともにカテーテルより噴出直後には描出されるが、中央部での描出は不良であった。

5mm 血管モデル：炭酸ガスでは、玉状にガスがかたまり、非連続的に血管モデルが描出される（図5）が、炭酸生食では良好な血管モデル描出を認めた（図6）。

8mm 血管モデル：炭酸ガス（図8）、炭酸生食（図9）ともに部分的に玉状になり途切れる部位もあるが、良好な血管モデルの描出を認めた。

I V R 医 3 人による評価では、3mm 径では、造影剤、炭酸ガス、炭酸生食の造影能はそれぞれ 46 ± 7.8 、 20.7 ± 8.6 、 20.7 ± 2.1 、5mm 径では 70.7 ± 17.0 、 54.3 ± 12.7 、 74 ± 14.9 、8mm 径では 64.7 ± 15.6 、 69.7 ± 12.5 、 67.7 ± 9.3 であった。

以上より、細血管では、炭酸ガス、炭酸生食ともに描出が劣るものの、中血管、大血管では炭酸水は、炭酸ガスと比べて、同等もしくは良好な血管描出能を有しているものと考えられた。



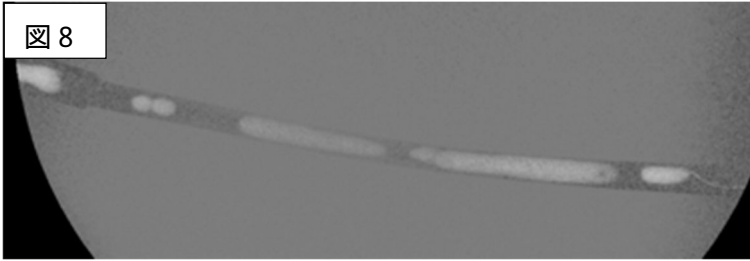


図 8

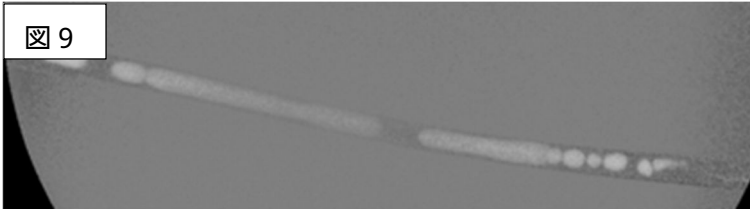


図 9

実験 2 : カテーテルやシリンジ内での炭酸ガス発泡

20ml シリンジ内の炭酸ガス : 4.3ml

5ml シリンジ内の炭酸ガス : 0.8ml

4Fr カテーテルから噴出する炭酸ガス : 8.5ml

2Fr マイクロカテーテルから噴出する炭酸ガス : 4.2ml

上記よりカテーテル通過時に炭酸生食は発砲して、炭酸ガスが噴出することが確認された。割合的には 4Fr カテーテルよりも 2Fr マイクロカテーテルが多く炭酸ガスを噴出するが、これは、カテーテルが細く、長いためと考えられた。

実験 3 : ウサギを用いた動物実験

炭酸生食 (上・中・下) 炭酸ガス (上・中・下) の造影代表例を図 10-15 に示す。

血管造影能は、炭酸生食では上中下部でそれぞれ、 52.1 ± 17.3 , 56.3 ± 12.9 , 50.1 ± 24.0 であった。一方、炭酸ガスではそれぞれ、 66.5 ± 16.7 , 77.3 ± 15.4 , 87.3 ± 5.6 であった。また炭酸ガス使用時には、ウサギに問題は生じなかったが、炭酸生食の注入により、体動が多くなり、痛みを感じているウサギが見られた。特に、下部大動脈造影でシースから注入したときに見られた。炭酸生食を用いた血管造影は、炭酸ガスに比べると、造影能は劣っていた。

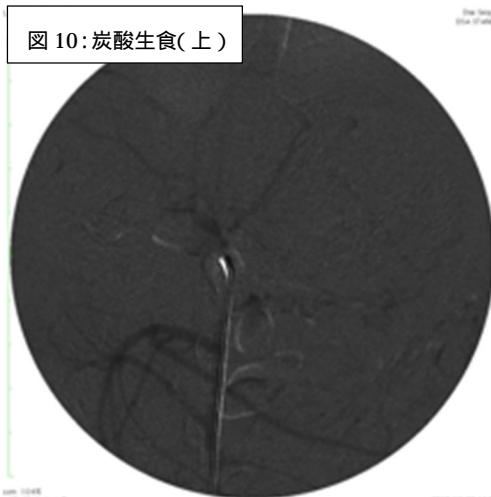


図 10: 炭酸生食(上)

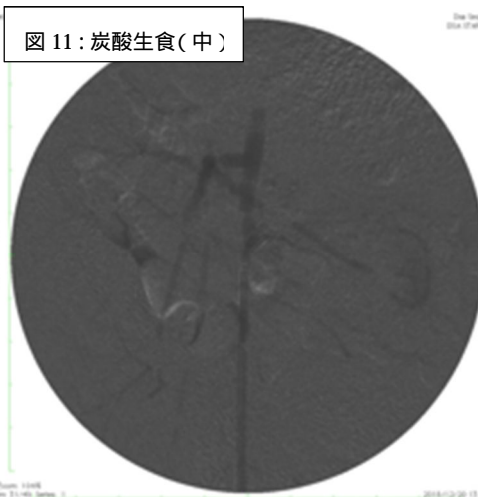


図 11: 炭酸生食(中)



図 12：炭酸生食（下）



図 13：炭酸ガス（上）

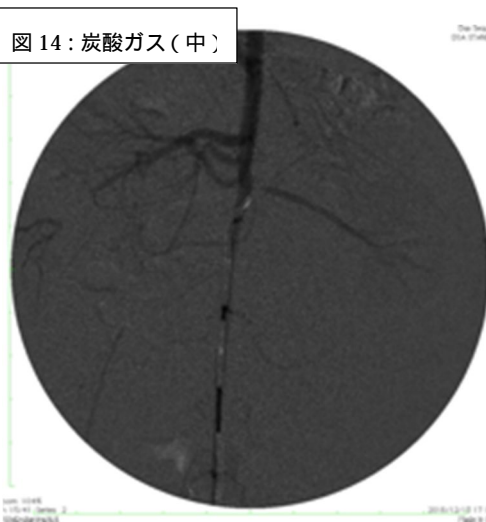


図 14：炭酸ガス（中）

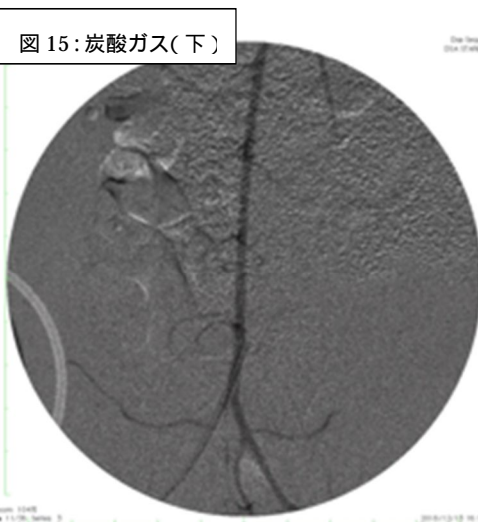


図 15：炭酸ガス（下）

血管モデルの実験において、炭酸生食は造影剤として十分に使用できることが確認された。炭酸生食はどのように発泡しているかを確認するために、シリンジ吸引時やカテーテルに注入時に炭酸ガスがどれほど産出されるかを実験 2 で検討した。この実験で細く、長いカテーテルほど、カテーテル内で発泡されて、カテーテル外での発泡は少ない可能性が示唆された。動物実験でも炭酸生食は造影剤として使用できることは確認された。しかし、同量の炭酸ガスに比べて、発泡量が少ないため、造影能は低いことがわかった。これを克服するためには、炭酸ガスよりも多く投与する必要があることがわかった。さらに炭酸生食を下部大動脈でシースから直接したときには、ウサギに体動が多く見られた。これはシースでの発泡が少なく、血管内で多く発泡したため、それが血管刺激につながったものと推察される。炭酸生食は、血管外でも発泡できることは利点の一つだが、血管刺激が生じることは欠点であることが判明した。このため、炭酸生食は、長いカテーテルを用いた方が、カテーテル内の発泡が多く、血管刺激がないと思われる。また実験から得られた利点ではないが、炭酸生食をシリンジに吸引する際には、空気を間違えて吸引するリスクはなく、空気コンタミネーションが生じないことが、大きな利点である。

以上より、炭酸生食は、陰性造影剤として使用できた。ただし、血管内での発泡量が多いと、血管刺激につながるため、長いカテーテルを使用する方が良いと示唆された。また炭酸ガスと同量の炭酸生食では、造影能が劣るために量は多めに使う必要があることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 S.Ota
2. 発表標題 Carbon dioxide dissolved in physiological saline: Application for contrast media
3. 学会等名 JSIR&ISIR2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大田 信一
2. 発表標題 炭酸溶解生理食塩水：造影剤としての基礎研究
3. 学会等名 第48回 日本IVR学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Ota
2. 発表標題 Carbon dioxide dissolved in physiological saline: Application for contrast media
3. 学会等名 CIRSE 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shinichi Ota
2. 発表標題 Carbon dioxide dissolved in physiological saline: Application for contrast media
3. 学会等名 JSIR & ISIR 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 X線用陰性造影剤	発明者 大田 信一	権利者 滋賀医科大学
産業財産権の種類、番号 特許、2018-072330	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	園田 明永 (Sonoda Akinaga) (00571051)	滋賀医科大学・医学部・講師 (14202)	
研究分担者	新田 哲久 (Nitta Norihisa) (40324587)	滋賀医科大学・医学部・非常勤講師 (14202)	
研究分担者	渡邊 尚武 (Watanabe Shobu) (60570364)	滋賀医科大学・医学部・客員助教 (14202)	
研究分担者	井上 明星 (Inoue Akitoshi) (20803349)	滋賀医科大学・医学部・非常勤講師 (14202)	